UNIVERSITE DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales

Année 1973 - Thèse N° 30

Contribution à l'étude de quelques syndromes oculo-cutanés d'origine iatrogène médicamenteuse

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 7 février 1973

par Marie-Pascale COVILLE née CHOQUARD
née le 10 avril 1947 à Villenave-d'Ornon (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. L. TEXIER, Professeur	Président
M. J. MEUNIER, Professeur	Juges
M. P. VERIN, Agrégé	
Mme C. BEYLOT, Agrégée	
M. P. GENDRE, Chargé de Cours à la Faculté des Sciences ..	

UNIVERSITE DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales

Année 1973 - Thèse N° 30

Contribution à l'étude de quelques syndromes oculo-cutanés d'origine iatrogène médicamenteuse

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le mercredi 7 février 1973

par Marie-Pascale COVILLE née CHOQUARD
née le 10 avril 1947 à Villenave-d'Ornon (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. L. TEXIER, Professeur	Président
M. J. MEUNIER, Professeur	Juges
M. P. VERIN, Agrégé	
M^me^ C. BEYLOT, Agrégée	
M. P. GENDRE, Chargé de Cours à la Faculté des Sciences . .	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0004

A ALAIN ET BENOIT

Avec tout mon amour.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA SOEUR ET MON BEAU-FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A Monsieur le Docteur BROCHE

Chevalier de la Légion d'Honneur
Titulaire de la Croix de Guerre T O E

Nous vous remercions pour votre accueil très amical et votre contribution à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur DECOURT, des Laboratoires CHIBRET

Vous nous avez accueilli avec une extrême gentillesse, et avez grandement facilité notre travail bibliographique.

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Y. GAUTHIER

Vous nous avez donné l'idée de ce travail, et guidé de vos conseils bienveillants tout au long de son élaboration. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame et Messieurs les Docteurs :

O. GAUTHIER

G. DUCOMBS

J.M. TAMISIER

Vous nous guidez chaque jour dans l'étude de la Dermatologie.

Remerciements.

A tous ceux dont le concours nous a permis la réalisation de cette étude.

A NOS JUGES

A Monsieur le Docteur Ph. GENDRE

Chargé de cours à la Faculté des Sciences de Bordeaux
Directeur Adjoint du Centre de Microscopie électronique
Licencié ès Sciences de la Terre
Docteur en Biologie animale
Docteur ès Sciences

Votre accueil simple et amical a grandement facilité notre initiation à la Microscopie électronique. Vous nous avez conseillé et guidé sans compter votre temps.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur C. BEYLOT

Maître de Conférences agrégé de Dermato-Vénéréologie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté avec bienveillance de juger cette thèse. Nous avons pu apprécier votre haute compétence alliée à un grand sens de l'humain.

Soyez remerciée de l'intérêt porté à notre travail.

A Monsieur le Professeur Ph. VERIN

Maître de Conférences agrégé d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Vous avez spontanément accepté de nous guider pour la partie ophtalmologique de ce travail, et nous avons pu ainsi bénéficier de la haute qualité de votre enseignement.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur J. MEUNIER

Professeur sans chaire d'histologie, embryologie, cytogénétique
Docteur ès Sciences
Visiting Professor de l'Université de Birmingham
Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour votre accueil et l'intérêt porté à notre travail.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur L. TEXIER

Professeur de Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous faites bénéficier, au cours de votre enseignement de la dermatologie, de votre grande expérience clinique et de votre haute compétence.

Soyez respectueusement remercié du très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL et METHODE

III - EVOLUTION DES STRUCTURES CUTANEES AU COURS DU VIEILLISSEMENT

IV - RAPPEL DE PHOTOBIOLOGIE

V - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR L'AMIODARONE

I - PHARMACOLOGIE
II - SURCHARGES AUTRES QU'OCULO-CUTANEES
III - SURCHARGES OCULO-CUTANEES

A - Historique - Rappel des résultats connus
1) Dépôts oculaires
2) Dépôts cutanés

B - Observations cliniques

C - Observations histologiques :
1) Résultats tirés de la littérature
2) Résultats personnels :
. Microscopie optique
. Microscopie électronique

D - Discussion partielle

VI - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES PHENOTHIAZINE

(même plan)

VII - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

(même plan)

VIII - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR L'AMOPROXAN

IX - APERCU DES AUTRES SYNDROMES OCULO-CUTANES D'ORIGINE IATROGENE

X - TABLEAU RECAPITULATIF - DISCUSSION GENERALE

XI - CONCLUSION

XII - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION -

Les syndromes oculo-cutanés d'origine iatrogène médicamenteuse sont de connaissance récente. Les premiers décrits ont été ceux concernant les antimalariques de synthèse. Par la suite, et dans l'espace de quelques années, trois nouveaux types d'accidents ont été observés (dus aux Phénothiazines, à l'Amiodarone, à l'Amoproxan).

Il nous a semblé intéressant d'établir une comparaison entre ces différentes manifestations, tant sur le plan de leur mécanisme, de la nature des lésions, de leur fréquence et de leur pronostic.

Par certains points, l'oeil et la peau sont voisins : origine embryologique en partie commune, présence de cellules pigmentaires, exposition directe à la lumière, et par ailleurs interrelation dans certains phénomènes biologiques (mimétisme observé chez l'animal).

Nous envisagerons une étude détaillée de ces accidents sur le plan clinique, histologique et ultrastructural. Il nous a semblé logique, par rigueur scientifique, d'étudier la peau sénile non atteinte chez des témoins d'âge croissant afin de préciser la responsabilité exacte des médicaments dans la génèse des lésions. Un rappel des données actuelles de photobiologie nous a paru nécessaire afin d'aboutir à une meilleure compréhension et d'envisager une prévention efficace des accidents cutanés.

II - MATERIEL ET METHODE -

1) Matériel

. Nature :

- Pour l'oeil, le matériel consiste
  . soit en fragments d'épithélium cornéen prélevé par grattage chez le vivant
  . soit en un globe oculaire entier recueilli post-mortem ou chez des sujets devant subir une énucléation.

- Pour la peau, le matériel consiste en fragments prélevés soit en région indifférente pour les témoins, soit au niveau des zones pigmentées (visage ou décolleté) dans les autres cas.

. Modalités du prélèvement :

Les échantillons cutanés sont prélevés comme de coutume, dans les conditions habituelles d'asepsie, par biopsie après anesthésie locale par la Xylocaïne à 1 % effectuée soit à l'aide d'une aiguille sous-cutanée, soit à l'aide d'un dermojet.

2) Méthode

. Préparation pour la microscopie optique :

- Oeil :
  Les cornées sont fixées au formol neutre à 10 %, coupées et colorées après inclusion à la paraffine.

.../...

On utilise les colorations panoptiques habituelles : hémalun - éosine ou trichrome de Masson.

Les techniques histochimiques classiques tendent à mettre en évidence d'éventuels composés glucidiques, lipidiques, protidiques ou des propriétés particulières des pigments. Ce sont les mêmes que celles utilisées pour la peau (exceptées celles de SCHMORL et de HUECK, et la DOPA - réaction) et nous les décrirons à cet endroit.

- Peau :

Les fragments cutanés sont fixés dans le formol à 10 %, puis coupés et colorés après inclusion dans la paraffine.

Les colorations habituelles sont utilisées : hématoxyline, éosine ou Trichrome de Masson.

Les réactions histochimiques pratiquées tendent à mettre en évidence la nature soit mélanique, soit lipofuscinique du pigment.

1) Réaction de FONTANA : recherchant la propriété argentaffine.

2) Réaction de PERLS : décèle la présence de fer trivallent au sein du pigment (en milieu acide, le ferrocyanure de potassium réagit avec les ions ferriques Fe +++ en formant un précipité de ferrocyanure ferrique de coloration bleue).

3) Colorations au PAS et au bleu alcyan : décèle la présence de glycogène et de mucopolysaccharides.

4) Coloration par le Soudan Noir : à la recherche de composés lipidiques.

.../...

5) Réaction de ZIEHL - NIELSEN : elle révèle la présence de lipides insaturés du fait de leur acido-résistance (persistance de la coloration à la fuscine basique phéniquée de ZIEHL malgré un passage à l'acide chlorhydrique à 1 % pendant des temps variables pouvant aller jusqu'à 2 heures).

6) Réaction de réduction de SCHMORL : colore en bleu foncé les substances réductrices.

Cette réaction est positive pour les mélanines, les lipofuscines, les granulations chromaffines et entérochromaffines, les substances contenant des groupements S H.

7) Réaction de LILLIE au sulfate ferreux : on la considère comme spécifique des mélanines qu'elle colore en vert foncé (formation de complexes non colorés entre la mélanine et les ions ferreux ; dans un 2e temps on les met en évidence par action du ferricyanure de potassium).

8) Réaction de LILLIE au bleu de Nil sulfurique
Cette réaction, liée à la basophilie de certains pigments, permet de distinguer entre mélanines et lipofuscines toutes deux basophiles.

9) Réaction de HUECK : elle traduit la basophilie intense et rapide des lipofuscines, et la résistance différente aux agents oxydants des pigments mélaniques et lipofusciniques.

(Après coloration au sulfate de bleu de Nil, les mélanines sont décolorées par 48 h d'oxydation à l'eau oxygénée, les lipofuscines restent bleues).

.../...

10) DOPA-réaction de BRUNO BLOCH : cette réaction histo-enzymologique met en évidence les sites d'activité tyrosinasique (tyrosinase et DOPA-oxydase). Sa positivité traduit la présence dans les mélanocytes des enzymes permettant la formation de la mélanine par oxydation de la tyrosine, et témoigne donc que la mélanine contenue dans les cellules y est bien élaborée.
Le fragment de tissu frais à étudier est mis à incuber dans une solution de DOPA en présence d'oxygène. Si la réaction est positive, on obtient un noircissement des mélanocytes.
La recherche de l'activité enzymatique réussit aussi après fixation de courte durée par le formol à 10 %, neutralisé et refroidi, ou sur le matériel traité par cyodessication.

. Préparation pour la microscopie électronique :

On fragmente les tissus prélevés en petits morceaux de 1 mm3 environ, et on les plonge immédiatement dans la glutaraldéhyde à 6 % pendant environ 1 heure ; on fait suivre cette fixation d'une post-fixation osmiée à 1 % pendant 30 minutes à 1 heure.

On rince ensuite les échantillons dans une solution tampon, puis on les déshydrate dans une série de bains d'alcool éthylique de concentration croissante. (10 mn dans l'alcool à 50°, 70°, 90° et 3 bains de 20 mn dans l'alcool absolu).

Après avoir subi 2 bains de 30 minutes d'oxyde de propylène, les fragments sont inclus dans l'épon.

La méthode d'inclusion est la suivante : bain d'une heure dans un mélange à parties égales de propylène et de mélange d'épon ; imprégnation de 12 à 18 heures dans le mélange épon + D.M.P. 30 à l'intérieur de capsules de gélatine. On met à l'étuve à 60° pour permettre la polymérisation.

.../...

On réalise les coupes à l'aide d'un microtome de PORTER BLUM, ou de l'ultrotome L.K.B. et on les recueille sur des grilles de cuivre.

Les coupes sont ensuite contrastées par action de l'acétate d'uranyle en solution aqueuse saturée, ou en solution alcoolique ; le contraste est accentué ensuite par l'action du citrate de plomb.

Les examens sont réalisés à l'aide du microscope électronique RCA EMU 3G.

III - EVOLUTION DES STRUCTURES CUTANEES AU COURS DU VIEILLISSEMENT

Comme nous l'avons déjà signalé dans notre introduction, il nous a paru indispensable d'étudier les modifications cutanées au cours du vieillissement. En effet, d'une part la peau est un tissu complexe, en constant remaniement, qui subit de profondes modifications en fonction de l'âge, d'autre part, les malades que nous avons examinés pour notre étude des syndromes oculo-cutanés d'origine iatrogène médicamenteuse avaient tous atteints un âge où il est reconnu que les modifications cutanées sont déjà importantes.

De plus, le phototraumatisme semble en grande partie responsable du vieillissement cutané dans les régions exposées.

Il convenait donc de posséder des documents ultrastructuraux témoins de ces modifications, pour déceler avec certitude celles dues aux processus pathologiques étudiés.

Nous envisagerons l'évolution au cours du vieillissement des 3 assises cutanées (épiderme, derme, hypoderme), laissant volontairement de côté les annexes cutanées.

I - L'Epiderme

Sa constitution en 4 couches cellulaires principales est bien connue (couche basale, corps muqueux, couche granuleuse, couche cornée).

.../...

Au cours du vieillissement, les 4 couches sont diversement atteinte.

. L'assise germinative révèle moins de figures de mitose, et les espaces intercellulaires peuvent être dilatés.

. Ils deviennent très importants au niveau du corps muqueux de Malpighi dans lequel on observe une kératinisation plus avancée des cellules. Ce phénomène de kératinisation accrue est d'autant plus sensible que l'on examine les couches les plus externes de la peau.

. Dans les zones habituellement protégées du soleil, LECLERQ (94) pense que les mélanocytes sont raréfiés et les grains de mélanine peu abondants ou absents.

Dans les zones exposées, au contraire, les auteurs anglais ont décrit une distribution irrégulière des pigments dans l'épiderme.

Par endroit, on a une hypertrophie des mélanocytes et des cellules de Masson. De plus, de nombreuses cellules adjacentes ne comportent pas de mélanine, alors qu'en d'autres points, la concentration en mélanine et le nombre des mélanosormes sont supérieurs à la normale. Il est remarquable que les différentes altérations surviennent sur des groupes de cellules adjacentes, et non sur des cellules isolées. Ces auteurs ont pensé que les clones de cellules épidermiques altérées pourraient descendre de kératinocytes endommagés auparavant par une exposition excessive et répétée aux U.V.

. Enfin, le nombre total des assises épidermiques devient de plus en plus réduit au fur et à mesure du vieillissement.

.../...

Nous n'avons pas personnellement observé de phénomènes pathologiques au niveau de l'épiderme, peut-être parce que nos échantillons cutanés ont été le plus souvent prélevés au niveau de la cuisse : nous ne pouvions guère, en effet, faire subir un dommage esthétique à de simples témoins.

II - Le Derme

Il est constitué par un certain nombre de structures qui peuvent être regroupées en deux catégories :

. Les structures cellulaires :
Fibrocytes, histiocytes et mastocytes, ainsi que les mélanocytes, peu nombreux et épars dans le tissu conjonctif.

. Les structures fibrillaires, qui baignent dans une substance fondamentale à base de mucopolysaccharides, sont de deux sortes et constituent le tissu collagène et le tissu élastique.
Les fibres de réticuline sont maintenant considérées comme du collagène immature.
On rencontre de plus, dans le derme, des petits vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses myéliniques ou amyéliniques.

Le derme subit de profondes modifications au cours du vieillissement et en particulier les structures fibrillaires.

- Elles consistent tout d'abord en une nette désorientation des faisceaux collagènes qui toutefois demeurent denses (Pl II_1). Puis ces faisceaux semblent se désagréger et, peu à peu, les fibres collagènes présentent une disposition anarchique au sein

.../...

d'une substance fondamentale plus dense aux électrons (Pl II_2). En même temps, on peut remarquer une très nette raréfaction du nombre de ces fibres (Pl III_2).

Certaines images révèleraient en outre des microfibrilles au voisinage des fibres de collagène "vieillies", qui pourraient éventuellement traduire un phénomène de dépolymérisation (Pl IV_2).

- Parallèlement, une désorganisation du tissu élastique peut être constatée. Elle se traduit, tout d'abord par la fragmentation des lames élastiques, puis par leur dégénérescence (Pl III_1).

Le terme d'"élastose sénile" consacré par l'habitude pour qualifier ces lésions, nous semble un peu impropre, car il ne s'agit pas de prolifération des fibres élastiques mais au contraire de leur dégénérescence.

Cette dernière se manifeste par l'apparition, à la périphérie des lames, de fines fibrilles assimilées aux glycoprotéines de structure et par la disparition progressive de la substance matricielle (Pl IV_1).

Le rôle de l'exposition au soleil dans ces lésions est fondamental, particulièrement chez les sujets blonds à peau fine ; leur rideau pigmentaire insuffisant ne les protège pas contre l'agression des U.V., dont la conséquence la plus évidente est l'élastose. De nombreux auteurs vont même jusqu'à assimiler totalement "élastose sénile" et "élastose actinique" considérant que les lésions de la peau sénile sont dues plus au soleil qu'à l'âge.

. Quant aux éléments cellulaires du derme, il convient de noter la diminution d'activité des fibrocytes, ce qui est traduit par l'observation plus fréquente de ces cellules à l'état quiescent.

.../...

Les cellules pigmentées ne nous ont pas paru être sensiblement plus nombreuses que dans les fragments de derme jeune. Tout au plus, est-il moins rare d'observer des lipofuscines qui jusqu'alors ont été décrites comme pigments du vieillissement cutané. Au vu de nos propres résultats, il ne nous serait pas possible d'abonder avec certitude dans le sens de cette interprétation ancienne et généralement admise de l'évolution pigmentaire au cours de l'âge. Néanmoins, il ne nous est pas possible non plus de l'infirmer, en ce sens que les fragments cutanés observés en microscopie électronique sont trop petits pour donner une vue d'ensemble sur ce problème, et que pour le résoudre à l'échelle de l'infrastructure, il faudrait le traiter en outre sous un aspect statistiquement significatif, ce qui ne nous a pas été possible en quelques mois.

III - L'Hypoderme

La dernière assise cutanée est constituée d'un tissu conjonctif très lâche, ainsi que des vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses.

Son épaisseur et sa structure même se trouvent modifiés par la présence plus ou moins abondante de lobules adipeux, présence qui ne peut être liée en aucune façon au vieillissement cutané, mais qui est étroitement rattachée à certains troubles du métabolisme lipidique (cellulite, etc...)

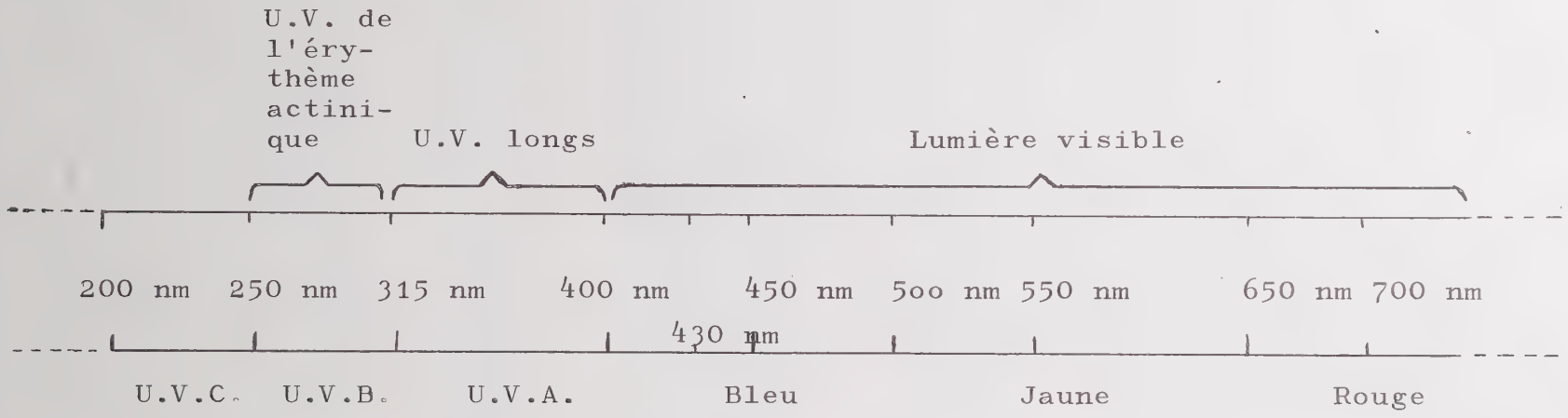
Cette assise ne nous a pas paru concernée par les modifications cutanées objet de nos recherches.

IV - RAPPEL DE PHOTOBIOLOGIE -

On sait que de nombreuses substances chimiques sont capables de provoquer des altérations cutanées seulement en présence de la lumière. Il semble bien que c'est le cas, le plus souvent, pour les 4 groupes de médicaments que nous avons étudiés, d'où l'utilité de ce rappel.

Le chapitre des "photodermatoses" est en pleine transformation, et l'on commence à connaître une partie des altérations biologiques et cellulaires consécutives à l'action des agents photosensibilisants ; l'origine de ces altérations peut souvent être démontrée par des tests, malheureusement il ne nous a pas été possible de les pratiquer chez nos malades.

Du point de vue clinique, on peut constater au niveau des régions insolées, des réactions normales exagérées (pigmentation), des lésions à allure de "coup de soleil" classique, ou des lésions plus complexes d'allure eczémateuse.
Sous l'action de certains médicaments, ces troubles sont susceptibles d'apparaître pour des énergies normalement inefficaces ou pour des longueurs d'onde normalement inactives.
Ceci constitue le phénomène de photosensibilisation.



- SPECTRE U.V. ET LUMIERE VISIBLE -

I - GENERALITES

La lumière du soleil, telle qu'elle arrive à la surface de la terre, représente un spectre d'émission continu de longueurs d'onde situées entre 290 et 1850 nanomètres (nm = 10 Å). Les U.V. et la lumière visible se situent entre 290 et 760 nm : cette portion du spectre lumineux est couramment appelée "spectre photobiologique". C'est elle qui est responsable de la photosynthèse, conditionne la perception visuelle, la mélanogénèse, etc..

Le spectre d'absorption d'une substance représente la fraction de la lumière absorbée pour les différentes longueurs d'onde.

Le spectre d'action est la représentation graphique de l'efficacité des différentes longueurs d'onde pour provoquer un effet biologique déterminé ; dans des conditions idéales, les 2 spectres devraient correspondre, mais ce n'est pas le cas au niveau de la peau.

La pénétration de la lumière à travers la peau dépend en grande partie de facteurs individuels, raciaux, régionaux et structuraux (par exemple l'épaisseur de la couche cornée).

La mélanine est aussi un facteur très important dans l'absorption et la réflexion des différentes longueurs d'onde : sa quantité et sa distribution influent grandement sur la réponse de la peau à la lumière. Le pigment agit comme un filtre : il absorbe les radiations, les transforme en chaleur, mais aussi comme un capteur d'énergie qui stabilise les radicaux libres provoqués par la radiation, disperse la lumière et protège la partie vulnérable des kératinocytes du choc des photons en se plaçant au-dessus de leur noyau. Ceci explique les différences raciales et la plus grande prédisposition des sujets à peau claire à la sensibilisation.

.../...

On admet généralement que la pigmentation cutanée induite par les radiations solaires est le résultat de deux processus, l'un retardé, l'autre immédiat (177). Dans le premier, les radiations érythématogènes stimulent les mélanocytes et la pigmentation apparaît après disparition d'un éventuel érythème (la longueur d'onde des U.V. concernés serait comprise entre 280 et 320 nm). En même temps que la néoformation de mélanine, on constate dans ce cas la formation de nouveaux mélanosomes et l'augmentation de production des kératinocytes. Ces phénomènes s'accompagnent d'un épaississement de la couche cornée. Dans le deuxième cas, la pigmentation est immédiate et atteint son maximum à la fin de l'irradiation. Elle serait due à une oxydation de prémélanines sous l'effet de radiations comprises entre 300 et 420 nm.

II - PROPRIETES GENERALES DES SUBSTANCES PHOTOSENSIBILISANTES

On entend par substance photosensibilisante toute substance qui augmente la réactivité de la peau vis à vis des rayons U.V. ou de la lumière visible.

. Capacité d'absorption :

Ces substances absorbent les radiations complémentaires de leur couleur, et la photosensibilisation se fait par les rayons absorbés. Cette absorption est spécifique de chaque substance.

Pratiquement tous les agents phototoxiques (mais non tous les agents photoallergiques) sont fluorescents. L'inverse n'est pas vrai.

. Caractéristiques chimiques :

Beaucoup des agents photosensibilisants sont des molécules composées de noyaux aromatiques condensés comportant ou non des hétéro-atome (O, N, S). Un grand nombre d'entre eux possède 3 noyaux benzéniques disposés en configuration linéaire.

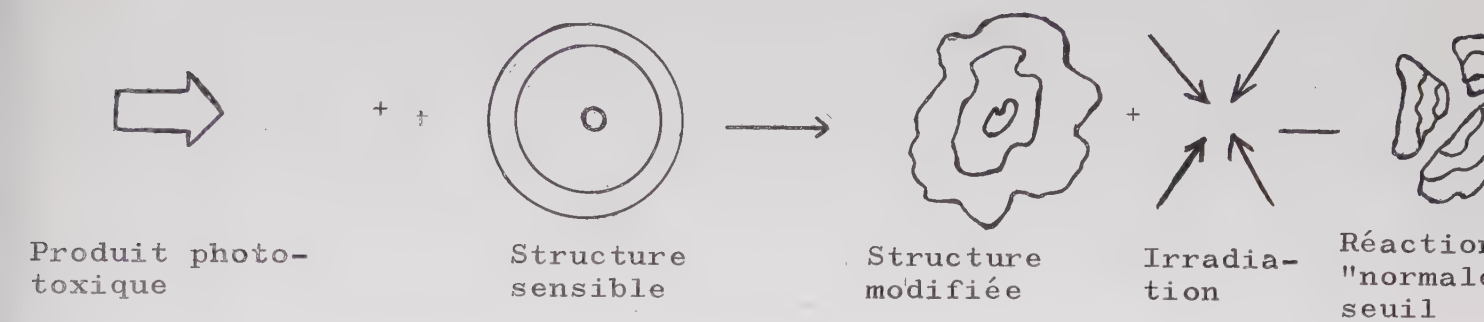
Les radicaux substitués (OH, NO_2, NH_2, CH_3 ....) peuvent selon les cas augmenter ou diminuer les capacités photosensibilisantes.

La dose et la concentration d'un agent photosensibilisant peuvent être un facteur déterminant de grande importance. In vivo, cette concentration dépend de la dose ingérée, mais aussi du métabolisme de la drogue, du temps écoulé entre la prise du médicament et l'exposition au soleil, de la vasodilatation ou de la vasoconstriction cutanée etc..., d'où les difficultés d'étude de ce facteur.

.../...

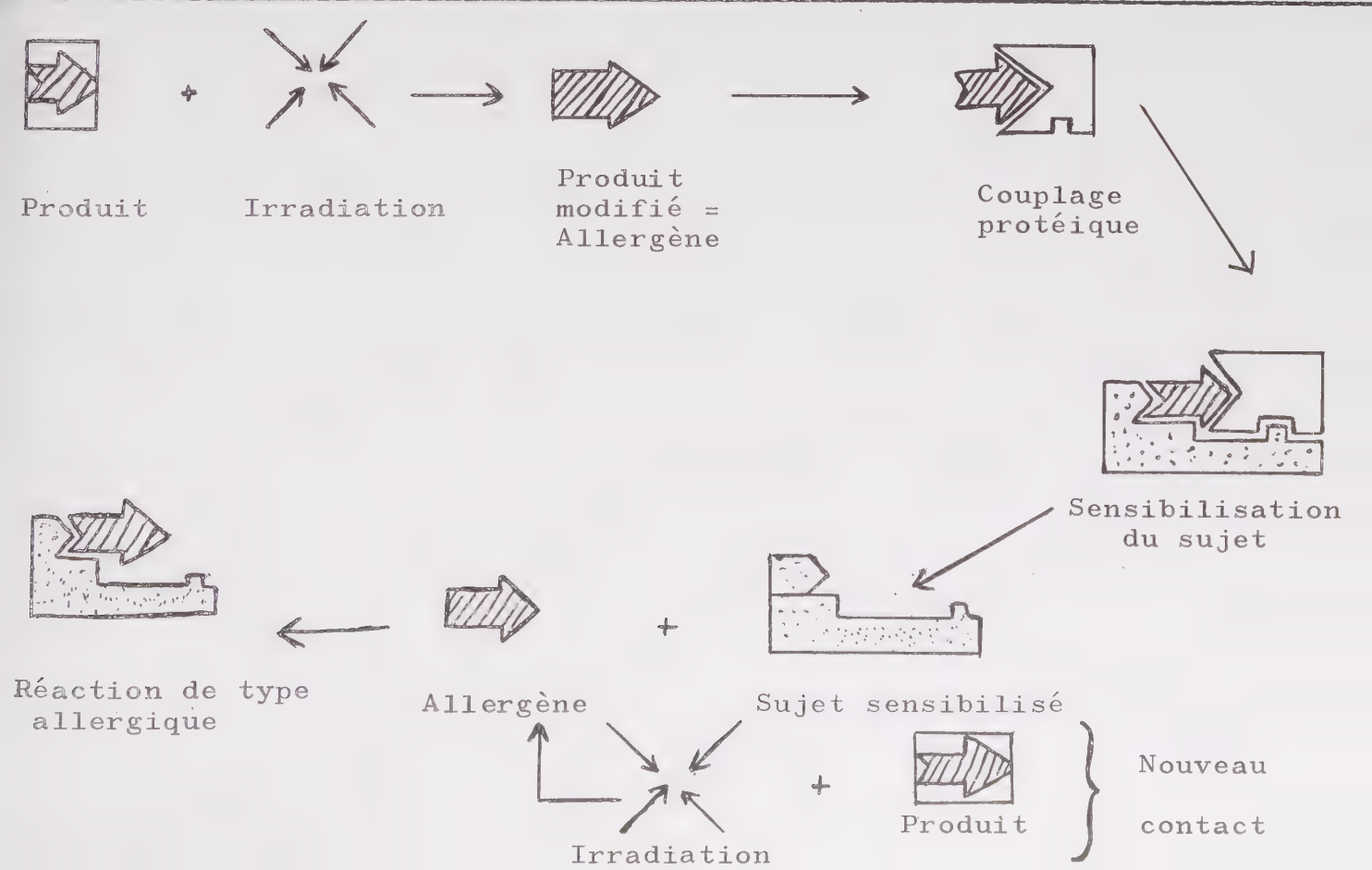
1 - Schéma de la réaction phototoxique -

(d'après LAFILLE)



2 - Schéma de la réaction photoallergique -

(d'après LAFILLE)



. Phototoxicité et photoallergie :

Ce sont les deux types de réactions fondamentalement différentes, provoquées par les agents photosensibilisants. Elles sont le plus souvent faciles à distinguer. Nous en avons résumé les principaux caractères en un tableau.

- Le phénomène de phototoxicité peut être schématisé de façon simple (figure 1). Une cible normale des rayons U.V. est modifiée par le médicament de telle sorte qu'elle devient plus sensible au rayonnement ; la réponse de cette cible peut être qualifiée de "normale" puisqu'elle représente les phénomènes observés habituellement sur une peau irradiée, mais à une plus grande échelle (pigmentation, érythème, hyperkératose).
On associe généralement ce type de réaction aux radiations courtes du spectre solaire (inférieures à 360 nm).

- Le phénomène de photoallergie est fondamentalement différent (figure 2) et se produit en deux temps. Le rayonnement est ici responsable de la formation de l'allergène sans avoir d'action directe sur les tissus.
Les longueurs d'onde susceptibles de la provoquer sont situés dans l'U.V. long et le visible.

. MODE D'ACTION DES MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS

Il est complexe, et sans doute multiple. De nombreux éléments cellulaires peuvent servir de points d'impact à une fragilisation (lysosomes, mitochondries, membranes cellulaires, etc.) ; de même, on a montré que les acides aminés, les radicaux SH sont modifiés par les photosensibilisants. L'interaction de ces derniers avec l'ADN, l'ARN, les bases puriques et pyrimidiques a également été rapportée, notamment dans le cas de la chlorpromazine et des furocoumarines (177).

.../...

PHOTOTOXICITE	PHOTOALLERGIE
Incidence théorique : 100 %	Quelques cas
A la première exposition (en moyenne 6 H après)	A la seconde exposition, ou plus tard (7 à 21 jours après la 1ère exposition)
Concentration élevée de la drogue + lumière intense	Faible concentration Lumière modérée
Eruption monomorphe type "coup de soleil"	Eruption polymorphe
Lésions limitées à la région exposée	Lésions de dissémination à distance
Fréquence de l'hyperpigmentation	Rareté de l'hyperpigmentation
Pas de réactions croisées	Réactions croisées fréquentes
Rareté du prurit	Fréquence du prurit
Histologie : prédominance des lésions épidermiques	Histologie : réaction allergique de l'épiderme (spongiose et vésiculation)ou du derme (infiltrat lymphocytaire).
M.E.D. très diminué	M.E.D. normal ou peu diminué

III - CAS DE L'AMIODARONE

La présence dans la molécule de l'Amiodarone, du noyau benzofuranne, apparente cette substance aux furocoumarines, ces dernières provoquant très fréquemment des réactions phototoxiques. Les plus actifs des furocoumarines de ce point de vue sont les psoralènes, rencontrés dans diverses plantes et fruits, et utilisés notamment dans le traitement du vitiligo.

Le spectre d'absorption U.V. de l'Amiodarone a été étudié : il présente 3 pics pour des longueurs d'onde de 210, 242 et 275 nm (33).

IV - CAS DES PHENOTHIAZINES

Les phénothiazines sont connues de longue date pour être des produits photosensibilisants, photoallergiques par contact et phototoxiques administrés par voie générale. Elles comportent toutes un noyau tricyclique caractéristique, qui les apparente au bleu de méthylène, lui aussi photosensibilisant. La réaction phototoxique, qui nous intéresse surtout ici, apparaît chez les individus prenant au moins 300 mg/j de dérivés phénothiaziniques (120).

Le spectre qui provoque cette réaction est en général situé au-dessous de 320 nm. Quant au spectre d'absorption, du LARGACTIL (à titre d'exemple) il présente 3 pics à 220, 320 et 400 nm.

Le mécanisme intime de cette réaction est encore mal connu et l'on n'a pas encore pu bien déterminer les mécanismes moléculaires d'interaction entre les phénothiazines et les systèmes biologiques. Des travaux sont actuellement en cours pour déterminer l'action possible de la Chlorpromazine, sur les acides nucléiques.

V - CAS DES A.P.S.

Il est paradoxal d'évoquer l'action photosensibilisante des A.P.S., car on sait qu'ils sont utilisés avec succès dans la protection contre la lumière.

Cependant, on a rapporté des cas de réactions photoallergiques dues à la Chloroquine (GIGLIOLI et Coll.) (66).

Ces manifestations secondaires des A.P.S. sont très mal étudiées du point de vue photobiologique.

Du point de vue chimique, ces corps dérivent de l'amino-4-quinoléine.

VI - CAS DU MEDEREL

L'Amoproxan est une molécule complexe qui comporte notamment un noyau benzénique.

Son spectre d'absorption U.V. comporte 2 pics, pour des longueurs d'onde de 217,5 et 269 nm. Ce spectre est à rapprocher de celui de l'Amiodarone, car les maxima d'absorption sont situés dans la même zone, caractéristique du cycle benzénique lui-même (33).

Sur le plan clinique, certains auteurs ont rapporté des perturbations du test de SAIDMANN chez les malades, avec abaissement de la dose érythémateuse minimale (M.E.D.).

VII - DIAGNOSTIC

Nous ne décrirons pas en détail les tests diagnostics et leur interprétation. Il importe cependant d'en donner les caractéristiques générales.

On étudiera notamment :

- la dose érythémateuse minimale (M.E.D.),
- l'existence d'un érythème précoce (phototoxicité) ou retardé,
- l'aspect microscopique d'une biopsie de la zone positive à la recherche d'une spongiose, de vésicules épidermiques, d'un infiltrat (photoallergie).

Dans certains cas, on sensibilisera le test par un "arrachage superficiel au ruban adhésif".

Dans tous les cas, les résultats obtenus doivent être comparés avec des tests cutanés non irradiés (recherche d'un effet irritant primaire et d'un effet allergique simple).

V - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE -
AU COURS DES TRAITEMENTS PAR L'AMIODARONE

- C O R D A R O N E -

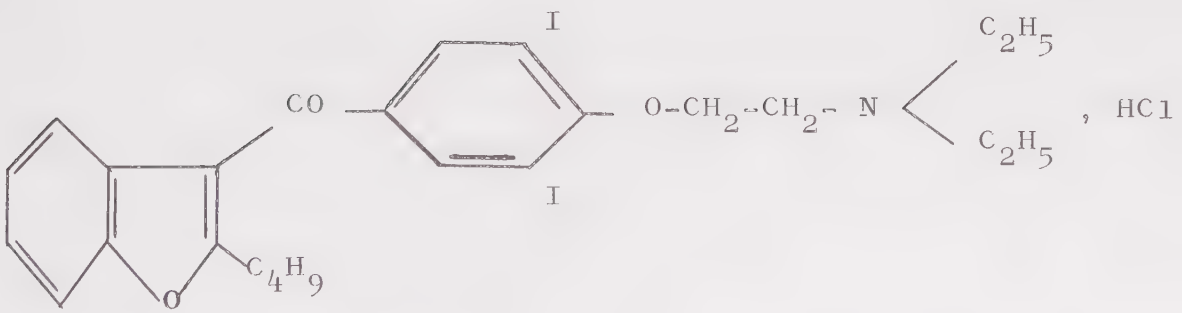
I - PHARMACOLOGIE

Commercialisé en France en novembre 1968 par les Laboraroires LABAZ, l'Amiodarone appartient à la série des corps benzofuranniques. Cette substance devait rapidement trouver ses applications dans le traitement de fond de l'insuffisance coronaire, et plus récemment dans celui des troubles du rythme cardiaque.

A - Structure chimique

Le principe actif de Cordarone est le chlorhydrate d'Amiodarone ou chlorhydrate de N-butyl - 2 β [(diéthylamino-2 éthoxy) - 4 diiodo - 3,5 benzoyl] - 3 benzofuranne.

Il répond à la formule chimique suivante :



B - Etude pharmacologique

Réalisée chez l'animal et chez l'homme, elle a permis d'expliquer le mécanisme d'action de l'Amiodarone en dégageant :

. 3 groupes d'effets utilisés dans le traitement de fond de l'insuffisance coronarienne.

. plus récemment, des effets anti-arythmiques.

- Effets hémodynamiques :

. L'Amiodarone allège le travail du coeur par diminution de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires périphériques.

. Le débit artériel coronaire augmente par réduction de la résistance coronaire.

- Effets métaboliques :

L'Amiodarone augmente la consommation d'oxygène du myocarde, tout en augmentant les réserves énergétiques.

- Effets freinateurs vis à vis des catécholamines :

Cordarone freine en même temps les récepteurs adrénergiques α et β, sans jamais les bloquer, protégeant ainsi le coeur de l'hyperpression sanguine, de la tachycardie et de la surconsommation d'oxygène induite par les catécholamines.

- Effets anti-arythmiques :

Etudiés récemment par GARRIGUES et Mme FRANCHISET - GARNIER (60), il font de l'Amiodarone un médicament de choix de l'hyperexcitabilité myocardique, sous la forme d'extrasystoles auriculaires et ventriculaires, de tachycardie sinusale et de troubles du rythme supraventriculaires.

.../...

C - Transit et métabolisme

Etudiés grâce à la technique des traceurs radio-actifs utilisant la Cordarone marquée à l'I^{131}, ils mettent en évidence l'établissement progressif (en un mois environ) d'un équilibre entre l'absorption et l'excrétion, du fait du stockage de l'Amiodarone dans l'organisme. L'élimination se fait essentiellement par voie intestinale.

Après arrêt du traitement, l'élimination serait longue, de l'ordre de 7 mois.

D - Posologie

L'Amiodarone se présente en comprimés de 200 mg. La posologie idéale est de :

- 400 à 600 mg par jour en traitement d'attaque, en moyenne pendant une ou deux semaines.
- 200 à 400 mg par jour, 20 jours par mois, en traitement d'entretien.

Les posologies plus fortes ne donnent pas de meilleurs résultats cliniques, et favorisent l'apparition des effets secondaires.

II - SURCHARGES TISSULAIRES AUTRES QU'OCULO-CUTANEES

En dehors de l'oeil et de la peau, aucun tissu n'a été trouvé atteint par une surcharge.

A - D'après le travail de PLOMTEUX et Coll. (121) sur la "Tolérance hépatique de l'Amiodarone en clinique humaine", on ne peut mettre en évidence chez les sujets traités de modification nette des tests hépatiques. Seuls les tests de cytolyse (transaminases T.G.O. et T.G.P. et O.C.T.) sont transitoirement et isolément perturbés, d'où leur intérêt dans la surveillance de la tolérance du produit.

Il n'a malheureusement pas été pratiqué par l'auteur de ponction-biopsie du foie.

B - L'étude de la toxicité chronique de Cordarone chez le rat et chez le chien (BARCHEWITZ, LAURENT et JAMAER) (10) a montré dans quelques rares cas des dépôts tissulaires de pigment brun au niveau du foie, des reins et des poumons.

Les tests biologiques hépatiques n'étaient pas perturbés.

L'étude histologique et histochimique de ces pigments montre, toujours selon BARCHEWITZ, qu'une partie est faite de lipofuscines, l'autre de mélanines vraies avec réaction positive avec la DOPA-Oxydase.

A notre connaissance, ces surcharges tissulaires n'ont pu être jusqu'à maintenant confirmées par l'anatomo-pathologie chez l'homme. Si c'était le cas, on pourrait les rapprocher des surcharges hépatiques à pigment brun décrites notamment chez les sujets atteints d'affections cachectisantes ou de désordres nutritionnels graves, après la prise de certains médicaments : phénacétine, oestroprogestatifs, enfin dans certaines affections hépatiques (hémochromatose, Maladie de Wilson, certaines hépatites

.../...

virales, Maladie de Gilbert) (LARGERON, PARAF, TRAD et DESCHE) (92).

Expérimentalement, on a constaté que cette surcharge est favorisée par la carence en vitamine E. (Centre Recherche LABAZ : rôle de la vitamine E dans la génèse des lipofuscines). (34)

Dans toutes ces affections, on considère la surcharge pigmentaire comme liée soit à un phénomène de vieillissement, soit à un phénomène de souffrance cellulaire.

Nous verrons plus loin si cette interprétation pathogénique peut être aussi envisagée au niveau de la peau et de l'oeil.

III - SURCHARGES OCULO-CUTANEES

Dès le stade des expérimentations pharmacologiques avec l'Amiodarone marquée, BROEKHUYSEN, LARUEL et SION (29) signalent que la radio-activité des yeux et de la peau des animaux pigmentés est plus importante que celle des albinos.

En clinique humaine, les dépôts cornéens ont été découvert dès les premières utilisations de la Cordarone, alors que les accidents cutanés ont été constatés de façon plus tardive et plus exceptionnelle.

A - Historique - Rappel des résultats connus

1) Dépôts oculaires

Les manifestations oculaires de l'Amiodarone ont fait l'objet d'une multitude de publications. la thèse de Mme POCHULU rassemble la bibliographie consacrée à ce sujet (122).

La première observation de dépôts cornéens a été faite en 1967 par le Docteur NEGRE, puis peu après par JOSEPH et Mme NIVET qui ont confirmé la première description (111).

En 1968, FRANCOIS (61), puis WATILLON et Coll. (165) ont publié simultanément leurs observations portant respectivement sur une série de 12 et de 36 cas. Cette kératopathie a ensuite été étudiée du point de vue clinique par :

DEODATI et Coll.	(46)	1969
Mme C. LEYDER	(97)	1969
MILLER	(106)	1969
PEYRESBLANQUES	(118)	1969
BABEL et Coll.	(9)	1970
THILGES	(153)	1970
VERIN et Coll.	(158,160)	1970
BONAMOUR et Coll.	(21)	1970
BOUATTOUR	(22)	1970
DARLEGUY et Coll.	(40)	1971

.../...

Enfin, elle a fait l'objet d'un rapport à la Société Belge d'Ophtalmologie en 1972 (31). Du point de vue clinique, nous adopterons la description de DEODATI et Coll.

Les dépôts cornéens, parfois visibles à l'oeil nu, "doivent être recherchés systématiquement au biomicroscope.

Ils se localisent essentiellement dans l'espace inter-palpébral au-dessous de l'aire pupillaire, à l'union du 1/3 moyen et du 1/3 inférieur de la surface cornéenne. Leur couleur nous est toujours apparue jaune-brun, d'autant plus brun que les dépôts sont importants et concentrés.

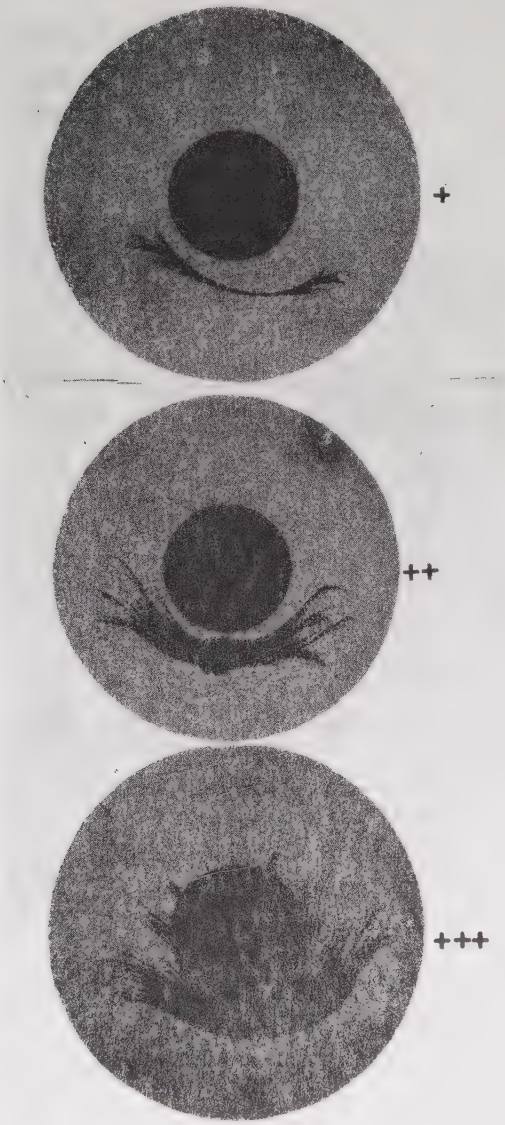
Au début du traitement, les opacités punctiformes se condensent en une ligne horizontale ou légèrement oblique parfaitement comparable à une ligne d'HUDSON STAHLI.

Ce stade ne peut, bien entendu, être observé qu'après un examen soigneux au biomicroscope. Il nous est apparu dans la totalité de nos observations précoces.

La localisation, la couleur, toutes les caractéristiques de ces dépôts cornéens sont ceux de la ligne d'HUDSON STAHLI. Aussi nous semble-t-il que la constatation d'une telle image cornéenne doit être interprétée actuellement comme une thésaurismose médicamenteuse possible et les recherches cliniques orientées dans ce sens. L'imprégnation se poursuivant, les dépôts s'organisent en lignes centrées sur un point d'où elles irradient en stries ou en tourbillon s'étendant parfois jusqu'au limbe, l'image obtenue étant alors tout à fait comparable à la matérialisation des lignes de force d'un champ magnétique par la limaille d'acier".

L'image biomicroscopique de ces dépôts cornéens reproduit celle de la dystrophie cornéenne en

../..



Les trois stades de dépôts
(schémas d'après WATILLON)

tourbillon décrite par FLEISCHER (58) (1910), considérée ensuite par certains auteurs comme une dystrophie cornéenne à hérédité dominante, et pour laquelle FRANCOIS a établi en 1966 qu'elle est une manifestation de la glycolipidose de FABRY, semblable en tout point à la kératopathie des antipaludéens de synthèse.
Les dépôts cornéens gris-jaunâtre ou brunâtres sont situés dans le plan de l'épithélium et de la membrane de BOWMANN, le stroma cornéen est indemne ; cette morphologie est décrite par tous les auteurs précédemment cités, et a été confirmée par l'examen histologique.
WATILLON et Coll. qui, sur une série de 36 patients ont observé ces dépôts chez 33 malades, ont proposé une classification des lésions en 3 stades d'importance des dépôts suivant la surface cornéenne intéressée :

. Le stade I est celui des ponctuations, qui s'ordonnent et fusionnent secondairement pour réaliser l'aspect dit "en moustache de chat".

. Le stade II correspond à un réseau plus étendu en "noeud papillon".

. Le stade III montre la dispersion des stries qui s'étendent verticalement en particulier devant l'aire prépupillaire (voir schéma).

Sur le plan clinique, on peut dégager des différentes publications les notions suivantes :

. Fréquence :
diversement appréciée selon les auteurs, elle est toujours très grande.
D'après Mme LEYDER, on rencontre des dépôts cornéens chez 93 % des malades, pour WATILLON et Coll. chez 94 % des malades, pour NIVET chez 90 %

.../...

des malades ; en revanche FRANCOIS sur 14 cas ne les retrouve que chez 6 malades, soit 42 %.

. Rôle de la dose :

Il doit en effet entrer en jeu dans l'appréciation de la fréquence.

- dose journalière :

Dans le passé, elle a été le plus souvent de 600 mg (soit 3 comprimés) : pour cette dose les dépôts apparaissent quasi automatiquement au bout de 6 mois ; la plupart des auteurs les ont retrouvés avant :

FRANCOIS et Coll. au bout de 3 à 5 mois
WATILLON et Coll. au bout de 1 à 3 mois
BABEL et Coll. au bout de 2 à 3 mois.

DEODATI et Coll. qui ont examiné 4 patients, 4 semaines après le début du traitement ont retrouvé des dépôts cornéens dans les 4 cas, unilatéraux dans 2 cas mais bilatéralisés après 14 semaines.

DARLEGUY et Coll., sur 56 cas, ont retrouvé des dépôts dans 98 % des cas au bout de 25 jours de traitement.

Pour une dose de 4 comprimés par jour, les mêmes auteurs ont constaté dans tous les cas des lésions au stade III.

Pour une dose journalière plus faible au contraire (200 mg), les dépôts sont absents, de même que chez un malade de WATILLON prenant de la Cordarone à jour passé.

- dose totale ingérée :

Des dépôts cornéens ont été observés pour des doses allant de 4 g de Cordarone (BABEL et STANGOS) à 432 g (Mme LEYDER). Toutefois, un malade de BABEL et STANGOS ayant reçu 260 g de Cordarone

.../...

n'avait pas de dépôts cornéens.
Il existe en effet un facteur individuel ; pour des doses égales et des durées de traitement équivalentes, l'imprégnation cornéenne sera différente d'un individu à l'autre. Tel malade de DARLEGUY et Coll. traité depuis 5 mois par 600 mg présentait des lésions de type III, alors qu'un autre traité depuis plus de 2 ans aux mêmes doses présente des lésions de type I. Cependant, malgré ces exceptions, la densité des dépôts est dans l'ensemble proportionnelle à la durée du traitement et à la dose totale ingérée (BONAMOUR et Coll.).

. Evolution des lésions :

La réversibilité de la kératopathie après arrêt du traitement est un fait acquis par tous les auteurs.
Même lorsque le traitement est continué, l'évolution des altérations cornéennes serait stationnaire pour FRANCOIS. La kératopathie augmenterait jusqu'à un certain degré ("Steady State") et ne se modifierait plus par la suite. Le passage du stade II au stade III ne serait donc pas obligatoire, mais toujours possible tardivement (BABEL).
La régression des dépôts après arrêt du traitement se fait progressivement et lentement, en 4 à 6 mois, parfois plus. Dans tous les cas, la cornée a retrouvé son intégrité initiale.
Les dépôts cornéens s'estompent en général d'autant plus lentement qu'ils étaient importants et que la dose journalière avait été forte.

.../...

. Répercussions fonctionnelles :

Leur fréquence est très diversement évaluée suivant que la question est systématiquement posée au malade devant la constatation des dépôts cornéens ou à l'inverse, quand le médecin se borne à enregistrer les plaintes.

Elles consistent essentiellement en photophobie et surtout en la perception de halos colorés autour des lumières. La fréquence de ces troubles est variable selon les auteurs : 1 sur 10 pour FRANCOIS et Coll., 13 fois sur 45 pour Madame POCHULU, 10 fois sur 56 pour DARLEGUY et Coll. De plus petites statistiques font état de 1 cas sur 3.

Ces troubles existent très fréquemment au stade III (VERIN et PEYRESBLANQUES, DARLEGUY et Coll.) mais ils ont été aussi signalés au stade II (BONAMOUR).

Dans certains cas on note d'autre part une baisse de l'acuité visuelle due aux dépôts, signalée par WATILLON et Coll., Mme POCHULU ; cette baisse peut atteindre 6/10° et s'observe au stade III mais parfois aussi au stade II et même au stade I.

Enfin, il faut signaler l'observation de BRONNER et PAYEUR (30), rapportant une kératite unilatérale chez un malade porteur de dépôts bilatéraux dus à l'Amiodarone. Mais vu la fréquence de la thésaurismose et sa latence retrouvée dans tous les cas, on doit retenir l'hypothèse d'une ulcération intercurrente ayant libérée les dépôts (ils avaient disparu après cicatrisation de l'ulcération) plutôt que celle de l'effraction de la cornée par l'accumulation médicamenteuse.

Pour terminer nos propos sur l'atteinte cornéenne par l'Amiodarone, deux cas particuliers peuvent être soulignés :

- Madame POCHULU rapporte une observation de thésaurismoses associées : chez une malade rhumatisante traitée par Quinercyl et Plaquénil, existait depuis 4 ans une accumulation typique par A.P.S. au niveau de la cornée. Des troubles coronariens graves survenant, on prescrit de la Cordarone : 4 mois plus tard, les dépôts se sont modifiés et ont augmenté de façon considérable "mais il est impossible, même à l'examen biomicroscopique poussé, de faire la part des dépôts d'antimalariques et d'Amiodarone : les deux processus se sont intriqués".

Cette observation, uniquement clinique, permet de penser que la notion de "ligne de force cornéenne" existe, liée peut-être au mouvement des paupières avec le brassage des larmes.

- On pourra en rapprocher une observation de FRANCOIS, où le dépôt ne s'est pas produit sur une greffe de cornée perforante, alors que le côté adelphe était atteint.
Il semblerait donc y avoir un facteur indispensable lié à un état cornéen normal.

Bilan ophtalmologique extra-cornéen

Les similitudes entre les dépôts cornéens par Amiodarone et ceux observés au cours des traitements par les A.P.S. ont fait naître des craintes, dès les premières observations, quant à la possibilité d'une atteinte rétinienne associée, ceci justifiant une surveillance ophtalmologique globale chez les malades traités par Cordarone.

.../...

Les bilans ophtalmologiques des différents auteurs (déjà cités), effectués avant, pendant et en fin de traitement on fait appel aux techniques suivantes :

- acuité visuelle de loin et de près
- sens chromatique
- périmétrie dynamique et statique
- étude de la fréquence critique de fusion
- acuité visuelle en basse luminosité
- électrorétinographie.

Compte tenu des désordres pré-existants relativement fréquents chez des athéromateux, aucune altération imputable à l'Amiodarone n'a pu être mise en évidence, avec parfois un recul de plus de 4 ans. Les modifications électrorétinographiques signalées par DARLEGUY et Coll. peuvent, de l'avis même des auteurs, s'expliquer par l'aggravation, au cours du traitement, de l'état cardio-vasculaire des malades.

Aucune modification de la tension oculaire, du cristallin et du nerf optique n'a pu être imputée à l'Amiodarone. Des névrites optiques signalées chez des malades recevant simultanément de la Cordarone et du Médérel (FRANCOIS et Coll.), (1970), (63), sont dues en réalité à ce dernier médicament dont la toxicité pour le nerf optique a été démontrée.

Il convient pour finir de dire deux mots de l'étude isotopique effectuée par VERIN et Coll. (159) en collaboration avec le Pr BLANQUET. L'étude du transit de Cordarone marqué à l'I^{131} a montré qu'il semble exister un passage significatif quelle que soit l'imprégnation entre la quatrième

.../...

et la huitième heure après ingestion de 100 mg d'Amiodarone en prise unique ; la nature de ce produit évacué ou transitant par les larmes n'est pas encore connue ; il pourrait s'agir d'un produit du métabolisme de la drogue. Avec les caméras à scintillation, il n'a pas été obtenu d'images chorio-rétiniennes comme avec les dérivés marqués de la chloroquine. L'amiodarone, s'il passe au niveau de la cornée, ne possède aucune affinité pour le fond d'oeil, ce qui explique l'absence de désordre chorio-rétinien même après usage prolongé.

Cette étude obligatoirement résumée de la littérature nous a permis de constater des concordances et des différences entre les différents auteurs. Cependant, tous les travaux montrent finalement que les dépôts cornéens dus à l'Amiodarone sont d'une extrême fréquence, et qu'ils ne s'accompagnent pas d'altérations des fonctions visuelles.

2) Dépôts cutanés

Les dépôts cutanés ont été constatés de façon plus tardive et plus exceptionnelle que les dépôts cornéens. Si par le passé l'utilisation de posologies souvent abusives et l'ignorance de leurs conséquences a pu amener une multiplication des cas en clinique humaine, la meilleure connaissance actuelle de ces incidents devrait amener leur raréfaction.

VASTESAEGER a observé les trois premiers cas qui font l'objet de la description princeps (164). L'auteur constate : "Après 2 ans de traitement, apparaît une pigmentation violacée au niveau du

../..

nez avec extension progressive au front et aux joues, plus marquée dans la région du nez. L'arrêt du traitement a permis de constater une atténuation de la pigmentation".

Chez un de ses malades, l'apparition de la pigmentation a été précédée de phénomènes intenses de photosensibilisation intéressant le nez, le front, la face et les mains.

Après cette description princeps, de nombreux cas de pigmentation comparables ont été rapportés successivement par :

- Réunion de la Sté Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie à Gand (129)
- LABOUCHE et Coll. (90)
- BEUREY et Coll. (17)
- KERMAREC (87)
- BRAULT et NOURY (26)
- DEGOS et Coll. (42,43)
- FREOUR et Coll. (65)
- HERNE et Coll. (77)
- ROCACHE et Coll. (133)
- MORAND et Coll. (107)

Nous ne reprendrons pas en détail les observations de ces auteurs, car cela a déjà été fait dans la thèse de Mme FAGOLA (55). Nous avons cru bon de résumer en un tableau les 7 observations de la Clinique Dermatologique de Bordeaux qu'elle présente, et d'en souligner les particularités.

.../...

Seuls les cas n° 1 et 7 seront revus à la consultation, et leurs observations seront étudiées en détail dans nos "observations personnelles".

Des observations de tous les auteurs, il ressort que la pigmentation cutanée due à l'Amiodarone représente un tableau univoque, caractéristique du médicament.

La mélanodermie, de teinte bleutée, ardoisée, reposant inconstamment sur un fond d'érythème assez sombre, atteint selon l'intensité le nez, les pommettes, réalisant un aspect en vespertilio ; à un degré de plus, tout le visage et le décolleté, voire le dos des mains et la face antérieure des jambes, sont pigmentés, cette topographie évoquant en tous points un phénomène de photosensibilisation.
Les rides et les sillons du visage, éventuellement la zone recouverte par les lunettes, sont épargnés.

Dans pratiquement tous les cas, cette pigmentation pseudo-argyrique a été précédée d'un phénomène de lucite, avec érythème et souvent prurit ; ce signe d'intolérance précède de 2 à 4 mois l'apparition de la pigmentation, et pourrait ainsi jouer le rôle de signe d'alarme.

Le reste des téguments et les muqueuses (hormis la cornée) sont normaux.

L'état général n'est pas affecté. Quelques signes de dysthyroïdie clinique ont été signalés, liés à la présence d'iode dans la molécule.

.../...

RESUME DES OBSERVATIONS DE Mme FAGOLA

	Dose	Durée du traitement	Apparition pigmentation		Signes particuliers	Signes ophtalmologiques
			Pendant traitement	Après arrêt traitement	Cutanés	Stade des dépôts cornéens
Obs. n°1	600 mg	18 mois		+	lésions pigmentées à type de tatouage sur le tronc	dépôts cornéens stade I
Obs. n°2	(800 mg (600 mg	18 mois 6 mois		+	Néant	dépôts cornéens stade II
Obs. n°3	600 mg	8 mois	+		Couleur cyanique des lèvres	?
Obs. n°4	400 mg	2 ans	+		Néant	dépôts cornéens stade III
Obs. n°5	(600 mg (400 mg	1 an 1 an	+		Néant	dépôts cornéens stade II
Obs. n°6	600 mg	26 mois	+		Néant	dépôts cornéens stade II
Obs. n°7	(800 mg (400 mg	8 mois 2 mois	+			dépôts cornéens stade I

. Le temps de latence :
nécessaire à l'apparition des manifestations cutanées varie de 6 à 29 mois.

. La fréquence :
De cette pigmentation apparaît généralement faible compte tenu du nombre de malades traités par Cordarone (pour MORAND et Coll. : 7 %). Les Laboratoires LABAZ, ayant totalisé 170.000 malades traités notent une fréquence de 0,06 %.

. Le rôle de la posologie :
est diversement appréciée selon les auteurs ; à titre d'exemple, nous avons regroupé en un tableau les doses quotidiennes prescrites et leur durée d'administration lors de l'apparition des lésions cutanées.

Il ressort de cette confrontation que la durée d'administration du produit est importante, plus que la dose.

Ainsi un malade de BRUAULT et NOURY a reçu pendant 18 mois, 4 comprimés d'Amiodarone avant de voir apparaître sa pigmentation.

Chez 2 malades de HERNE et Coll., la réduction de la posologie de 600 mg à 400 mg n'a pas empêché l'apparition de la pigmentation.

. Chronologie des incidents :
Les dépôts cornéens apparaissent en général avant la pigmentation cutanée, et en sont déjà au stade II ou III lorsque celle-ci est évidente. Cependant, les lésions cornéennes sont mieux connues et recherchées systématiquement, ce qui peut expliquer qu'elles soient reconnues plus tôt.

. Régression des lésions :
Au bout d'une période de 6 à 18 mois, après l'arrêt de la thérapeutique, la pigmentation finit par s'atténuer et disparaît à la longue.

../..

Actuellement, le recul est encore insuffisant pour juger de cette régression, dans de nombreux cas.

VASTESAEGER

Cas n° 1	600 mg par jour pendant 24 mois
Cas n° 2	(1200 mg par jour pendant 2 mois (600 mg par jour pendant 12 mois
Cas n° 3	(300 mg par jour pendant 25 mois (1800 mg par jour pendant 1 mois (1200 mg par jour pendant 3 mois (600 mg par jour pendant 15 mois

LABOUCHE

Cas n° 1	400 mg par jour pendant 24 mois
Cas n° 2	400 mg par jour pendant 22 mois
Cas n° 3	(400 mg par jour pendant 16 mois (400 mg par jour pendant 12 mois (20j/mois)
Cas n° 4	(Pas de posologie précise (Pigmentation après 16 mois de traitement
Cas n° 5	400 mg par jour pendant 26 mois
Cas n° 6	400 mg par jour pendant 31 mois
Cas n° 7	400 mg par jour pendant 15 mois

./.

HERNE

Cas n° 1
(600 mg par jour pendant 12 mois
(400 mg par jour pendant 6 mois
(400 mg par jour pendant 6 mois (20j/mois)

Cas n° 2
(600 mg par jour pendant 4 mois
(400 mg par jour pendant 16 mois
(200 mg par jour pendant 6 mois

Mme FAGOLA

Cas n° 1
(600 mg par jour pendant 18 mois
(Pigmentation apparue 4 mois après l'arrêt
(du traitement

Cas n° 2
(800 mg par jour pendant 18 mois
(600 mg par jour pendant 6 mois
(Pigmentation apparue 6 mois après l'arrêt
(du traitement

Cas n° 3
600 mg par jour pendant 8 mois

Cas n° 4
400 mg par jour pendant 24 mois

Cas n° 5
(600 mg par jour pendant 12 mois
(400 mg par jour pendant 12 mois

Cas n° 6
600 mg par jour pendant 26 mois

Cas n° 7
(800 mg par jour pendant 8 mois
(400 mg par jour pendant 6 mois

Cependant, l'apparition dans 2 cas de Madame FAGOLA de pigmentation 4 et 6 mois après l'arrêt du traitement à l'occasion d'expositions solaires, fait craindre des délais de restitutio ad integrum plus longs que ceux avancés précédemment, et même la possibilité de pigmentation parfois plusieurs mois après arrêt de la thérapeutique.

Si des phénomènes de photosensibilisation se produisent, il sera sage d'arrêter la thérapeutique. Enfin, on aura toujours intérêt à recommander aux malades d'éviter l'exposition aux ultra-violets et on prescrira, si nécessaire, des crèmes-écran.

B - Observations cliniques

Nous avons volontairement limité les observations cliniques à 2 malades que nous avons pu revoir après un premier examen et pour lesquels nous avons donc une notion d'évolutivité.
On pourra consulter des observations nombreuses et détaillées dans la thèse de Mme FAGOLA.

Observations n° 1 (Dr DUBIAU)

M. B..., 49 ans, agriculteur
Prend 3 comprimés par jour (600 mg) d'Amiodarone pendant 18 mois, de Juin 1968 à Janvier 1970. Pas de pigmentation particulière au cours des étés 1968 et 1969, mais le malade déclare "ne plus supporter le soleil".
Printemps 70 : alors que le traitement est interrompu depuis 4 mois, apparition de lésions érythémateuses du visage, du décolleté et du dos des mains. L'érythème laisse progressivement place à une pigmentation d'aspect métallique bleutée, très intense respectant les plis de la mimique, les rides et les paupières supérieures.
Au niveau du dos des mains : coloration ardoisée beaucoup plus discrète.
Muqueuses indemnes, ainsi que le reste des téguments.

. Antécédents :
- pancréatite aiguë en 1963.
- état précirrhotique

. Examen ophtalmologique :
- Dépôts cornéens en "moustache de chat" au stade I
- Champ visuel et acuité sont normaux.

.../...

. Bilan biologique :

- fer sérique 135 γ/100 ml
- coefficient de saturation de la sidérophiline : 32 %
- glycémie normale
- amylasémie ; 240 unités Somogyi
- amylasurie : 700 unités Wolgemuth
- 17 cétostéroïdes : 3,6 mg/24 h
- 17 OH - stéroïdes : 5,6 mg/24 h
- numération formule sanguine :
  - G.R. 5.400.000
  - G.B. 7.500
  - Neutro 78 %
  - Lympho 20 %
- lipides totaux 8,68 g
- tests hépatiques :
  - Kunkel 19 u
  - Thymol 4 u
  - Gros 4,9 ml
  - Transaminases :
    - SGOT = 24
    - SGPT = 35
  - BSP normale

. Autres examens paracliniques :

- Radio abdomen sans préparation : pas de calcifications pancréatiques.
- Taux sanguin vitamine E : normal
- Exploration isotopique à la Cordarone marquée : radio-activité plus intense au niveau des yeux et du visage.

.../...

. Evolution depuis 1 an :

La pigmentation diminue progressivement et de manière très sensible.
A noter une tentative d'autolyse en avril 1971.
On discute :

- un syndrome dépressif dû au caractère inesthétique de la pigmentation.
- des troubles psychiques induits par la thérapeutique.

Par ailleurs : persistance d'une photosensibilité importante, rendant impossible l'exposition prolongée au soleil.
Ce type d'accident semble cependant s'estomper car le malade, revu en Juillet 72, n'avait pas fait d'accident de lucite au cours du printemps et du début de l'été (une crème-écran lui a, bien entendu, été prescrite).

Observation n° 2 (Dr DUCOMBS)

M. B... Jean-René, 55 ans, veilleur de nuit.
Prend de l'Amiodarone depuis Janvier 1969 aux doses de 800 mg/j pendant 6 mois, puis 400 mg/j.
Août 1970 : apparition d'une lucite du visage et des parties découvertes.

1er examen : Août 1971 : pigmentation typique apparue en Avril 1971, soit 1 mois après arrêt de l'Amiodarone - relativement discrète.

2e examen : Décembre 1971, alors que le malade est hospitalisé pour insuffisance cardiaque et suspicion d'hémochromatose (service Pr BERAUD).
Au visage : même pigmentation, mais sur un fond rouge brun qui n'existait pas auparavant.

. Examen ophtalmologique :

- léger dépôt cornéen stade I
- kératite ponctuée superficielle bilatérale
- à droite : hémorragie importante du F.O.

../..

. Bilan biologique :

- fer sérique 80 γ /100 ml
- coefficient saturation sidérophiline 35 %
- glycémie 1,25 g/l
- urée sanguine 0,42 g/l
- numération formule sanguine

  G.R. 4.720.000
  G.B. 7.700
  Lympho 34 %
  Neutro 64 %

- électrolytes sanguins)
- calcémie) normaux
- 17 céto-stéroïdes 6,8 mg/ 24 h
- 17 OH - stéroïdes 6,9 mg/24 h
- tests hépatiques :

  Kunkel 20 u
  Thymol 15 u
  Gros 2 ml
  transaminases :
  T G O 40 u

La ponction-biopsie hépatique projetée n'a pu être pratiquée du fait de l'hypocoagulabilité du malade.

C - Observations histologiques :

1) Résultats tirés de la littérature :

- Oeil

L'examen histo-pathologique de la cornée a été effectué par plusieurs auteurs : nous allons ici rapporter leurs conclusions :

FRANCOIS (61) pratique chez 3 malades un grattage de l'épithélium cornéen et effectue sur le prélèvement un dosage de l'iode. Il conclut "que la teneur des prélèvements en iode est assez faible, le dépôt ne contiendrait pas plus de 0,3 % de cette substance" (Amiodarone).

Mme LEYDER et BARCHEWITZ ont pu étudier un globe oculaire énucléé chez un malade préalablement traité par l'Amiodarone.
Après avoir préalablement recueilli du liquide lacrymal dans le cul de sac conjonctival inférieur (pour analyse chimique du film lacrymal), et une petite quantité d'humeur aqueuse par ponction de la chambre antérieure, l'auteur a dissocié le globe en ses différentes parties.
Voici les résultats de l'examen histochimique de la cornée :
"Les premières colorations de cornée ne mettent en évidence aucun dépôt. Il s'agissait de colorations panoptiques habituelles ; les dépôts ne sont donc pas préfigurés dans le cytoplasme. Des techniques plus spéciales permirent de les révéler, en particulier la coloration argentaffine de Fontana.

.../...

Grâce à ces colorations il a été possible d'étudier les dépôts et surtout leur localisation en profondeur dans la cornée.
Comme nous le présumions par le simple examen au biomicroscope, ces précipités intéressent les différentes assises de l'épithélium cornéen et parfois la membrane de BOWMANN, mais sans jamais la franchir et passer dans le stroma sous-jacent.

D'autres techniques histochimiques furent utilisées dans l'espoir d'établir la nature exacte de la surcharge.
Nous savons histologiquement que ces dépôts ont un aspect croûtelleux, qu'ils apparaissent sous la forme d'un croissant supra-nucléaire.
Mais en ce qui concerne leur nature, on pense à un caractère mélanique ou lipofuscinique (bien que les diverses réactions ne concordent tout à fait ni dans un sens ni dans l'autre) ou à un mélange des deux".

TOUSSAINT et POHL (155) ont effectué l'examen anatomo-pathologique des globes oculaires d'un malade décédé après avoir reçu de l'Amiodarone à la dose de 300 mg/j pendant 7 mois ½, puis de 200 mg/j pendant 2 mois.

Microscopie optique :

"La majorité des cellules basales et intermédiaires de l'épithélium cornéen contiennent des granulations intracytoplasmiques groupées en un croissant supranucléaire dont le bord concave coiffe le noyau.

.../...

Au nombre d'une vingtaine par cellules, ces granulations s'observent dans des groupes de cellules basales et intermédiaires contiguës. Il existe 3 ou 4 de ces groupes cellulaires sur les coupes horizontales passant par le centre de la cornée. Ces granulations, invisibles sur les coupes non colorées et à l'examen en contraste de phase, ne sont pas biréfringentes et ne présentent pas de fluorescence primaire. Elles ne se colorent pas au Hotchkiss-Mac-Manus et réagissent négativement à la réaction au bleu de Prusse de Perls.

Par contre, elles sont argentaffines et argyrophiles et se colorent au noir Soudan, au bleu de Toluidine sans métachromasie et au réactif de Ziehl.

La membrane de Descemet et l'endothélium cornéen sont normaux".

Microscopie électronique

"De très nombreuses inclusions intracytoplasmiques anormales s'observent dans les cellules épithéliales basales et intermédiaires de l'épithélium cornéen.
Disposées en amas irréguliers, elles sont très polymorphes arrondies, ovalaires ou polylobulées, très osmiophiles et limitées souvent par une membrane unitaire du type lysosomial.
Leur taille varie de 0,15 à 0,50 µ . Leur contenu est très hétérogène. Le composant le plus abondant se présente comme une alternance de bandes claires et sombres dont la périodicité est de 50 Å. Cet aspect correspond à un empilement de structures lamellaires concentriques organisées ou non autour d'un centre clair.

.../...

Ces formations sont parfois accolées les unes aux autres, réalisant un aspect polylobulé où existent plusieurs centres clairs.
Dans certaines inclusions lamellaires coexiste un matériel granulaire hétérogène non organisé et osmiophile.
Le deuxième type d'inclusion est représenté par des formations arrondies composées de doubles membranes écartées les unes des autres de 80 Å en moyenne. Ces inclusions sont également de taille variable (de 0,25 à 0,30) et sont plus rares que les précédentes. Des formes intermédiaires entre le premier et le deuxième type peuvent exister.
Le troisième type d'inclusion enfin est représenté par des formations arrondies dont le contenu est formé de constituants très hétérogènes: faisceau de lamelles parallèles, ébauches lamellaires encore mal organisées, matériel osmiophile finement granulaire et dense.
En certains points, une membrane unitaire de type lysosomial est visible. Le cytoplasme, ainsi que les divers organites cellulaires, sont normaux. Le noyau est sans particularités".
VERIN et Coll. ont confirmé les résultats de TOUSSAINT et POHL. Nous avons résumé dans le tableau suivant leurs résultats concernant l'étude histochimique des dépôts cornéens (159).
Les auteurs concluent : "Les différentes techniques mises en oeuvre pour l'étude de ces deux cas de dépôts cornéens nous permettent d'envisager qu'il s'agit vraisemblablement d'un mélange de pigments mélaniques et lipofusciniques, bien que n'en présentant pas toutes les caractéristiques histochimiques".

.../...

Réaction	Résultat	Conclusion
FONTANA	+	dépôt argentaffine
PERLS	-	pas de fer
P A S)		(pas de glycogène
)	-	(
Bleu alcian)		(pas de mucopoly-
		(saccharides
Bleu Toluidine)		
)	+	Composante lipidique
Soudan noir)		
ZIEHL-NIELSEN	+	lipides insaturés acido résistants
LILLIE	+	présence de mélanines
HUECK	+	présence de lipofuscines

ETUDE HISTOCHIMIQUE DES DEPOTS CORNEENS

(D'après VERIN et Coll.)

Les pigments sont situés dans la plupart des cellules basales et intermédiaires, rarement dans les cellules superficielles. Ils ne franchissent pas la membrane de BOWMANN et en particulier ne se retrouvent pas dans le stroma sous-jacent, chez les deux premiers malades. A l'inverse, dans les quatre autres cas observés, les auteurs ont retrouvé la présence de dépôts sous la membrane de BOWMANN ; c'est pourquoi l'agrandissement donné par le microscope électronique est du plus grand intérêt.

Etude ultrastructurale :

"Malgré une fixation de bonne qualité, les images sont médiocres pour des coupes de telles dimensions ; les logettes hébergeant les dépôts sont vidées de leur substance ; avec une épaisseur de coupe plus grande, réalisant presque une semi-fine on observe parfaitement la forme des dépôts qui, en aucun cas, n'excèdent un micron de diamètre, ils sont arrondis et certains ont des formes géométriques. Leur situation est extrêmement superficielle dans la partie toute antérieure du stroma ; il faut signaler qu'il n'existe aucun élément en profondeur ainsi qu'au niveau des structures endothélio-descemétiques. Les dépôts sont situés entre les fibrilles ; certains sont peut-être dans les kératocytes ; malgré le manque de netteté de certaines images, l'intérêt de l'agrandissement à cette échelle provient de la démonstration sans ambiguité de la situation sous la membrane de BOWMANN d'une partie des dépôts ; ce qui explique la lenteur d'élimination qui est fonction du temps d'imprégnation ; il est évident que, si le matériel stocké était uniquement au niveau de l'épithélium, la régression serait beaucoup plus rapide".

../..

A partir de l'examen des cornées de malades ayant reçu des traitements de durée variable, VERIN et Coll. ont pu noter que la situation des dépôts, initialement superficiels, puis un peu plus profonds chez des sujets traités plus longuement représente un argument pour une imprégnation par voie externe, dont témoignent la situation dans la fente palpébrale et la disposition en fonction de la structure du film lacrymal et des aspérités acquises de la membrane.

- Peau

Toutes les observations que nous avons rapportées n'ont pas donné lieu à une étude histologique et histochimique.

Ont été soumis à des biopsies cutanées :

. les 3 cas de VASTESAEGER et Coll.
. les 2 cas présentés à la Sté Belge de Dermatologie.
. 3 des 7 malades de LABOUCHE et Coll.
. le malade de BRAULT et NOURY
. le malade de FREOUR et Coll.
. un des cas rapportés par HERNE
. les 7 malades de D. FAGOLA
. les 6 malades de MORAND et Coll. qui ont fait en outre l'objet d'une étude en microscopie électronique.

Microscopie optique :

Nous ne reprendrons pas en détail les résultats de ces différents auteurs. Il en ressort les caractéristiques suivantes :

- le pigment siège au niveau du derme superficiel et moyen
- les mottes pigmentaires apparaissent essentiellement intracellulaires, mais peuvent être également extracellulaires.
- les cellules qui les contiennent semblent être des histiocytes qui prédominent autour des vaisseaux sanguins.
- les annexes sont normales, en particulier les glandes sudoripares.
- certains auteurs notent des signes d'élastose sénile dans le derme moyen et profond associés à la pigmentation.

Les études histochimiques (WANET et ACHTEN, HERNE, Mme FAGOLA, MORAND) concluent à la nature soit lipofuscinique, soit mélanique du pigment, soit encore à l'association de ces deux variétés, mais aucun auteur ne tranche de façon absolue.

Nous avons résumé en un tableau l'étude histo-chimique fait par Mme FAGOLA, qui nous a semblée particulièrement significative.

Microscopie électronique

P. GENDRE (Thèse D. FAGOLA) a pratiqué une étude ultrastructurale très complète d'un des prélèvements cutanés. Nous rapportons ici ses résultats : "En premier lieu, des altérations du tissu conjonctif peuvent être mises en évidence :
En effet :
- d'une part, les trousseaux collagènes classiquement décrits dans la peau jeune apparaissent éclatés, les fibres qui les composent étant dispersées sans aucun ordre dans la substance fondamentale ....

.../...

ETUDE HISTOCHIMIQUE DE Mme FAGOLA

	Mélanine	Lipofuscine	Pigment
PERLS	-	-	-
SCHMORL	+	+	+
LILLIE au sulfate ferreux	+	-	+ et -
LILLIE au bleu de Nil sulfurique	Coupe A : vert foncé Coupe B : vert foncé	Coupe A : vert foncé + Coupe B : brun	Coupe A : vert foncé + Coupe B : brun +
ZIEHL-NIELSEN	Brun	Rouge	Brun et rouge
HUECK	-	Bleu + foncé	+

- d'autre part, les fibres élastiques sont morcelées. Leur calibre est irrégulier ; de plus, elles possèdent un aspect rayé ou moucheté correspondant à une structure très osmiophile, coupée soit longitudinalement, soit transversalement. Les cellules autres que celles contenant des pigments présentent toujours des caractères ultrastructuraux normaux..
C'est en particulier à la périphérie des vaisseaux que nous avons pu remarquer des cellules remplies d'éléments pigmentaires, bien que ces derniers puissent être observés dans la paroi même des vaisseaux. Ces éléments nous ont paru correspondre à deux groupes de structures :

- le premier groupe est constitué de granules sphériques ayant en moyenne de 0,8 à 1 µ de diamètre. Ces granules possèdent un contenu homogène, extrêmement dense aux faisceaux d'électrons.
Ces pigments remplissent presque totalement les cellules qui les contiennent. Ces dernières sont peu abondantes ..
Il semblerait même que certains pigments soient extracellulaires. Dans ce cas, ils sont situés au voisinage de cellules plus particulièrement altérées.

- le deuxième groupe d'éléments pigmentaires correspond à des structures plus variables, mais toujours localisées dans la même cellule, leur diamètre moyen n'excède pas 0,4 à 0,5 µ. Les cellules ainsi envahies sont extrêmement abondantes.
Nous avons désigné chaque type de structure par une lettre allant de A à E :

../..

. le type A correspond à un amas granuleux au sein du cytoplasme, d'allure sphérique, apparemment non limité par une membrane.

. le type B : au sein d'une matrice granuleuse analogue au type A, nous pouvons distinguer des éléments membranaires essentiellement en position périphérique.

. le type C : à l'intérieur de ce granule, les structures membranaires sont beaucoup plus nombreuses et forment des corps pluri-lamellaires à disposition parfois concentrique.

. le type D : la densité du granule est accrue par rapport à celle du type précédent, et les structures lamellaires sont plus difficiles à observer. De plus, une membrane peut être décelée à la périphérie du granule ou tout au moins sur une partie de celle-ci.

. le type E : est un granule à contenu dense, entouré d'une membrane de type unitaire d'environ 70 Å 75 Å . De plus, souvent son contenu n'apparaît pas homogène car composé de petites masses plus ou moins sombres et de formes irrégulières. Son aspect peut être même entièrement comparable à celui d'un lysosome".

MORAND et Coll. ont effectué de même une étude très complète de plusieurs prélèvements cutanés. Leurs résultats sont très comparables à ceux de Madame FAGOLA.

Ces auteurs ont effectué une étude comparative sur 3 lots de malades traités par l'Amiodarone : des malades pigmentés, des malades présentant une photosensibilisation aiguë, enfin des malades ayant cliniquement une peau normale. Ils en concluent :

.../...

"L'étude de nos différents prélèvements permet d'insister sur le fait que la présence des pigments dans la peau des malades ne va pas toujours de pair avec une symptomatologie clinique évidente. A notre sens, deux éléments sont nécessaires à l'apparition d'une pigmentation clinique : il faut que la quantité de pigments soit suffisante et que ces pigments soient d'une qualité particulière. Vraisemblablement, seuls certains d'entre eux ont une coloration spontanée capable de conférer une pigmentation cutanée".
L'étude ultra-structurale est analogue à celle que nous avons détaillée. "On doit donc admettre, au moins provisoirement, que la pigmentation est due à l'accumulation intracellaire de corps de la série des chromolipoïdes".

2) Résultats personnels (Peau)

Microscopie optique : (P1 I_1)

L'épithélium est normal.
Le derme, riche en annexes cutanées (glandes sébacées et poils) présente des aspects accentués de dégénérescence sénile chez des sujets pourtant d'âge moyen.
On retrouve dans le derme moyen, à quelque distance de la basale, un pigment d'aspect mélanique en petits grains très réguliers qui semblent aussi bien intracellulaires qu'extracellulaires : ces amas pigmentaires sont en grand nombre.

De l'ensemble des techniques histochimiques, il ressort qu'une partie du pigment présente les réactions des lipofuscines, l'autre partie les réactions des mélanines.

.../..

Microscopie électronique :

Les dépôts observés dans les peaux pigmentées après traitement par l'Amiodarone se sont révélés être de nature différente, et toujours localisés dans le derme moyen et le derme profond.

A ce niveau, le tissu conjonctif appraît particulièrement désorganisé selon les modalités décrites plus haut pour les structures cutanées au cours du vieillissement. Toutefois, il n'est pas possible de déceler au niveau des fibres de collagène, en dehors des figures de dépolymérisation déjà citées, des changements infrastructuraux traduisant une organisation spatiale de ces molécules autre que celle typiquement décrite.

Notons aussi, au niveau des cellules présentes dans la zone atteinte, hormis celles envahies par les pigments, que les caractères infrastructuraux de chaque type demeurent inchangés.

Les inclusions pigmentaires sont de deux sortes et peuvent être intra ou extracellulaires.

Le premier groupe d'ente elles correspond à des granules sombres, extrêmement denses aux faisceaux d'électrons. Leur diamètre est de l'ordre de 1 μ . Les cellules dans lesquelles on rencontre ce premier groupe de pigment, sont totalement envahies par ce dernier et présentent souvent certains signes de dégénérescence (Pl V_1) (vacuolisation du cytoplasme, altérations mitochondriales). Certaines de ces cellules sembleraient même dégénérer jusqu'à rupture des membranes plasmiques, libérant ainsi les pigments jusqu'alors intracellulaires, ce qui permet d'expliquer la présence de ces derniers dans le milieu extracellulaire (Pl V_2).

.../...

Le deuxième élément pigmentaire possède une structure beaucoup moins homogène et P. GENDRE en a décrit 5 types de structures correspondant chacun à un stade bien déterminé de la maturation de ce pigment. Nous avons retrouvé chacun de ces types de structures, présents dans une même cellule et envahissant la quasi totalité de son cytoplasme (Pl VI_1).
Les cellules ainsi envahies sont extrêmement abondantes et semblent parfois dégénérer au point de libérer ces pigments dans le milieu extracellulaire (Pl VI_2).

D - Discussion partielle

Sur le plan clinique, les observations de la littérature de même que nos observations personnelles, établissent d'une part la très grande fréquence et l'innocuité de l'atteinte oculaire par Cordarone, d'autre part, la survenue plus tardive et la moins grande fréquence des dépôts cutanés.

Sur le plan histologique, de même, la double nature du pigment -mélanique et lipofuscinique- est confirmée.

Cependant, dépôts oculaires et cutanés semblent diverger sur un point : celui des hypothèses pathogéniques.
En effet, les dépôts cornéens semblent dus à une imprégnation par voie externe dont témoignent la situation dans la fente palpébrale et la disposition en fonction de la structure du film lacrymal.
Le rôle d'un métabolite évacué en transitant par les larmes a d'ailleurs été confirmé par l'étude isotopique.

Par contre, le rôle de la lumière semble prépondérant dans la génèse des pigmentations cutanées, tant par leurs circonstances de survenue que par leur topographie.
Une fois pigmentés, ces malades gardent d'ailleurs une photosensibilité importante.

Dans notre chapitre de photobiologie, nous avons montré que la structure chimique de l'Amiodarone est en faveur de ce mécanisme.

../..

Cependant, la lucite précédant presque constamment l'apparition de la pigmentation ne peut être strictement rangée ni dans les réactions photoallergiques, ni dans les réactions phototoxiques (elle semble plus proche de ces dernières).

A notre connaissance, aucune étude histologique ne permet de trancher sur ce point.

La pigmentation cutanée due à l'Amiodarone semble donc différente des simples hyperpigmentations sequellaires des lucites : si un mécanisme de photosensibilisation intervient sans aucun doute dans son premier stade de formation, il reste à expliquer la survenue de ses caractères distinctifs qui semblent spécifiques du médicament incriminé.

VI - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES PHENOTHIAZINES

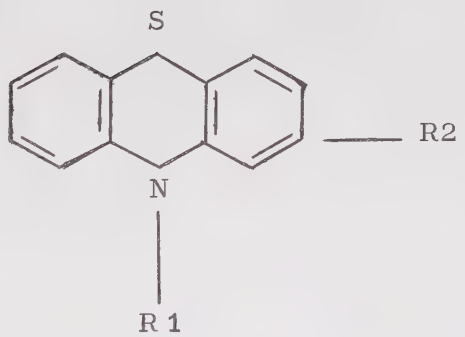
I - PHARMACOLOGIE DES PHENOTHIAZINES

Utilisées depuis 1952 en thérapeutique psychiatrique, les phénothiazines constituent les chefs de file des neuroleptiques.

A - Structure chimique :

Une vingtaine de dérivés phénothiazéniques sont utilisés dans la pratique courante.

Leur formule générale est la suivante :



Le radical R 2 est variable

Le radical R 1 est toujours une chaine amino-propyl.

Parmi les phénothiazines neuroleptiques, les principales sont :

.../...

- PRINCIPALES PHENOTHIAZINES NEUROLEPTIQUES -

Dénomination connue	Nom de spécialité	Dose usuelle mg/j
Chlorpromazine	Largactil	100 - 400
Mépromazine	Plégicil	50 - 150
Lévomépromazine	Nozinan	100 - 200
Thioridazine	Melleril	200 - 800
Prochlorpérazine	Témentil	50 - 200
Trifluopérazine	Terfluzine	5 - 60
Thiopropérazine	Majeptil	20 - 70
Perphénazine	Trilifan	12 - 60
Fluphénazine	Moditen	3 - 20
Propériciazine	Neuleptil	5 - 30

Nous prendrons comme type d'étude la chropromazine qui est la plus anciennement et la plus fréquemment employée.

B - Etude pharmacologique :

. Comportement global :
La chlorpromazine entraîne un état d'indifférence psychomotrice, lié à une action sédative sans action hypnotique.
Cet état se développe sans ataxie ni incoordination motrice.

. Réflexes conditionnés :
Ils sont supprimés chez l'animal, comme avec tous les neuroleptiques.

. Agressivité :
L'agressivité naturelle est supprimée chez l'animal.

. Action cataleptique :
Elle est obtenue avec des doses plusieurs fois supérieures aux doses sédatives.

. Modification d'autres effets pharmacologiques :
- la chlorpromazine potentialise le sommeil provoqué par les hypnotiques et induit le phénomène de réendormissement.

- elle s'oppose au phénomène de toxicité des amphétamines.

. Action sur le système nerveux autonome :
La chlorpromazine est une parasympatholytique modéré, antagoniste dans une certaine mesure de l'acétylcholine, mais sans provoquer de mydriase.
Ses effets sur le sympathique sont beaucoup plus marqués : elle se comporte comme un α - adrénolytique.

.../...

• Autres actions :

La chlorpromazine serait douée de propriétés anesthésiques locales. Elle est nettement anti-histaminique. Elle potentialise l'action de certains curares.

C - Transit et métabolisme :

La chlorpromazine est résorbée rapidement et se fixe sur les tissus notamment dans les poumons, le cerveau et le foie.

L'élimination urinaire et fécale commence assez rapidement mais se poursuit pendant longtemps : on a pu retrouver des métabolites de la chlorpromazine 6 à 12 mois après arrêt du traitement.

Les transformations métaboliques dans l'organisme sont extrêmement nombreuses : les principales consistent en une oxydation au niveau du soufre, et en une déméthylation.

Le mécanisme d'action de la chlorpromazine et des neuroleptiques en général n'est pas connu avec certitude.

D - Posologie et indications :

Selon les nuances de l'action pharmacologique, on a coutume de classer les phénothiazines en :

• Neuroleptiques sédatifs :
Lévomépromazine
Thioridazine
Chlorpromazine.

../..

. Neuroleptiques désinhibiteurs :
Thiopropérazine
Fluphénazine

Les doses usuelles ont déjà été envisagées au début de ce chapitre (voir tableau).

II - SURCHARGES TISSULAIRES AUTRES QU'OCULO-CUTANEES

Une surcharge pigmentaire de différents organes a été retrouvée par les auteurs Canadiens (GREINER (72)) chez des schizophrènes traités par de fortes doses de phénothiazines. Les organes ont été examinés après autopsie, ou grâce à des ponctions biopsies (foie, thyroïde). Nous emprunterons à ces auteurs leurs observations :

- au niveau du foie :

Le parenchyme hépatique contient des amas de pigment fin, granuleux, brun-jaunâtre, fortement concentrés dans les cellules entourant les veines centrobulbaires. Les macrophages des régions portales contiennent aussi de fortes accumulations de pigment. Les cellules réticulo-endothéliales éparses bordant les sinusoïdes du foie contiennent aussi des granules de pigment jaune-brun.

- au niveau du myocarde :

On retrouve les mêmes pigments : ils ont tendance à s'accumuler dans le sarcoplasme à chaque extrêmité du noyau.

- au niveau des reins :

Le même pigment est retrouvé dans le cytoplasme des cellules épithéliales du tube contourné proximal. Les glomérules sont intacts, si ce n'est la présence occasionnelle d'un macrophage chargé en pigment.

- au niveau des poumons :

Les cellules phagocytaires alvéolaires sont nombreuses, et contiennent dans leur cytoplasme le même pigment brun-jaunâtre fin et granuleux.

.../...

- au niveau du gros intestin :

De nombreux macrophages chargés de pigment sont retrouvés dans la muqueuse. Ils sont situés dans le tissu conjonctif entourant les glandes à mucus.

Les mêmes cellules contenant un pigment d'apparence mélanique sont retrouvées dans la rate, les ganglions lymphatiques, les ovaires ainsi que dans le cortex surrénalien (zone réticulée surtout).

- au niveau du cerveau :

Quelques macrophages de même type se trouvent à proximité des capillaires. Le cytoplasme de nombreux neurones du lobe frontal contient des granulations pigmentaires.

De même, les méninges entourant le cervelet et la moelle sont chargées de cellules pigmentées.

- au niveau de la glande pituitaire :

De nombreuses cellules contenant des mottes de pigment sont situées dans les canaux lymphatiques sous- capsulaires ; quelques macrophages pigmentés sont disséminés dans le parenchyme glandulaire.

- enfin, au niveau de la thyroïde :

Le même pigment est retrouvé en grandes quantités dans l'épithélium des acini.

L'importance du syndrome oculo-cutané n'est pas toujours en rapport avec la présence de dépôts dans les organes internes. Ainsi, de nombreux cas sont relevés par GREINER dans lesquels l'absence de syndrome oculo-cutané coïncide avec de grandes quantités de pigments retrouvés à la ponction-biopsie du foie ou dans tous les organes lors de l'autopsie.

A l'inverse, chaque fois que l'on constate le syndrome oculo-cutané, il s'accompagne de surcharge des organes internes.

../..

Nature du pigment :

Les différentes méthodes physiques et histochimiques (GREINER et NICHOLSON (74), PERRY et CULLING (116)) permettent de penser que le pigment retrouvé est de la mélanine.

Ces résultats ont été confirmés en microscopie électronique au niveau du foie et de la thyroïde par GREINER, FARMER et CHASE.

On conclurait facilement que cette mélanogénèse accrue est due au traitement par les phénothiazines. Or, de très importants dépôts de mélanine ont été retrouvés dans le matériel d'autopsie de schizophrènes décédés pendant la guerre de 39-45, date à laquelle on n'utilisait pas encore les phénothiazines. Certains auteurs ont alors formulé l'hypothèse que c'est la schizophrénie elle-même qui induirait une mélanogénèse accrue, le traitement par les phénothiazines ne faisant qu'accentuer ce phénomène (GREINER et NICHOLSON, 1965) - Nous en reparlerons lors de l'étude du syndrome oculo-cutané.

III - SURCHARGES OCULO-CUTANEES

Peu après l'introduction en thérapeutique psychiatrique des phénothiazines (LABORIT utilisa pour la première fois la Chlorpromazine en 1952) différents auteurs ont signalé des accidents de photosensibilisation.

C'est ainsi que DE BOUCAUD, LE COULANT, TEXIER et FOURNIAL (180) rapportaient 35 cas de lucite parmi 50 malades traités par des doses de chlorpromazine fortes et prolongées, dans les hopitaux psychiatriques bordelais.

Dès 1953, RIVES et PELLERAT remarquaient le rôle joué par la lumière dans les dermatoses professionnelles dues à la Chlorpromazine.

C'est en 1962 que deux dermatologues bordelais, PERROT et BOURJALA, décrivaient sous le nom de "visage mauve" une anomalie pigmentaire cutanée chez une malade psychiatrique traitée par l'association chlorpromazine-thioridazine pendant une durée prolongée (115).

Parallèlement, les auteurs anglo-saxons décrivaient des manifestations oculaires à type de dépôts pigmentaires sur la cornée et le cristallin (GREINER et BERRY) (73).

A - Historique - Rappel des résultats connus

1) Dépôts oculaires

Décrite pour la première fois par GREINER et BERRY, l'atteinte oculaire par les phénothiazines a fait l'objet de très nombreuses publications que nous ne pourrons pas toutes citer ici.

GREINER constate des dépôts pigmentés au niveau de la cornée et une infiltration pigmentée dans la zone sous-capsulaire du cristallin chez 12 de ses 70 malades.

.../...

Ces observations ont été confirmées par :

- . ZELICKSON et ZELLER (175) 1964
- . BAHN et LEHMAN (95) 1965
- . CAIRNS (32) 1965
- . PETROHELOS et TRICOULIS (117) 1965
- . RIVES et PELLERAT (132) 1965
- . JOHNSON et BUFFALOE (83) (1966,1969
- . MATHALONE (104) (1966,1967
- . Guy ROGER (134) thèse 1966
- . Annie DELATTRE (47) thèse 1968

De nombreux travaux plus récents ont apporté des précisions sur cette atteinte du segment antérieur de l'oeil, ainsi que sur les autres atteintes oculaires. En effet, à côté des dépôts pigmentaires déjà cités, et auxquels nous nous attacherons particulièrement, on décrit :

- d'une part, des manifestations secondaires précoces à type de parésie de l'accomodation et mydriase, diminution de la pression intra-oculaire, action myorelachante, diminution de la fréquence critique de fusion, etc...

- d'autre part, une atteinte choriorétinienne, rare, et que l'on rencontre seulement avec certaines phénothiazines. Nous en dirons deux mots.

Parmi les travaux récents, nous en retiendrons quelques-uns :

. GRAYSON décrit les effets nocifs de la chlorpromazine sur la cornée et le cristallin (71).

../..

Il a noté de fines granulations jaunes sous la capsule antérieure du cristallin et dans la zone pupillaire centrale. De plus, une pigmentation de la conjonctive est possible : le pigment est retrouvé dans la couche basale de l'épithélium et dans le stroma de la conjonctive, particulièrement autour des vaisseaux sanguins.

Enfin, le stroma cornéen contient une pigmentation jaune diffuse et granulaire dans ses régions exposées, et l'endothélium présente une opacité granulaire.

Occasionnellement, on peut voir une kératopathie épithéliale et des opacités linéaires horizontales dans les régions exposées de la cornée.

Le dépôt des opacités peut aussi se faire au centre, en spirales. Ce dernier type de dépôts est à rapprocher de ceux dus à l'Amiodarone et aux A.P.S.

KALBERER rapporte sur 32 malades, 11 cas de dépôts dans l'endothélium cornéen, 17 dans la capsule antérieure du cristallin, 1 seul cas de début de dégénérescence maculaire (86).

PRIEN constate 35 % de lésions oculaires chez 210 sujets ayant pris 2000 mg/j de chlorpromazine pendant 24 semaines. Les lésions observées sont des opacités disciformes ou stellaires du cristallin, et des opacités de la face postérieure de la cornée et quelques opacités de la face antérieure (124).

BARON et Coll. étudient particulièrement l'évolution à long terme des opacités cristalliniennes (12).

Les travaux du Symposium sur la pharmacologie Oculaire (Saint-Louis, 1970) soulignent le rôle probable de l'exposition à la lumière. Ils rapportent comme GRAYSON des cas de pigmentation conjonctivale (151).

MACRI a retrouvé, sur 1300 patients traités par chlorpromazine, 71 cas d'atteinte cornéenne variant de fins dépôts granulaires blanchâtres ou marron-clair dans l'endothélium et le stroma, à une opacification faible et diffuse de toute la portion exposée de l'épithélium, similaire à une kératopathie par chloroquine. Les altérations cristalliniennes consistent en dépôts granulaires centraux et bilatéraux, affectant parfois un aspect en étoile. Ces lésions sont situées au niveau de la capsule antérieure du cristallin et dans la zone sous-capsulaire (100).

SIZARET et Coll. ont effectué un examen systématique de tous les malades de leur service de psychiatrie traités depuis plusieurs années par les phénothiazine (144). Ils distinguent 4 stades dans le degré de l'atteinte oculaire :

1 - dépôt de poussière capsulaire isolé.
2 - étoile capsulaire et léger dépôt rétrocornéen.
3 - étoile capsulo-lenticulaire et important dépôts cornéens.
4 - formes extrêmes avec pigmentation conjonctivale dans l'aire d'ouverture de la fente palpébrale, ce degré extrême n'étant retrouvé que chez un seul malade.

.../...

Enfin, le rapport de la Sciété Belge d'Ophtalmologie a fait récemment le point sur la question, et nous lui emprunterons en partie sa description clinique. (31)

Pathologie conjonctivale :

Il s'agit d'une pigmentation variable allant du jaune clair au brun foncé, siégeant au niveau de la conjonctive bulbaire et limitée à la région de la fente palpébrale.

Pathologie cornéenne :

. Les lésions épithéliales sont exceptionnelles. Une opacité linéaire, brunâtre, située à la jonction des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur de la cornée, et ayant l'aspect de la ligne d'HUDSON-STAHLI, a été imputée aux phénothiazines. JOHNSON et BUFFALOE l'ont observée chez 19 patients sur 30 après 6 mois de traitement par la chlorpromazine (2 g/jour). Ces opacités évoquent la kératopathie chloroquinique... ces lésions seraient partiellement réversibles.

La kératite ponctuée est exceptionnelle, et résulterait de l'insuffisance de la sécrétion lacrymale.

. Les lésions cornéennes classiques sont postérieures, prédominant au centre de la cornée et dans l'espace interpalpébral. Ce sont des petits dépôts blanc-jaunâtre au niveau de la Descemet et des couches profondes du stroma cornéen ; dans les cas graves, il peuvent s'étendre dans le stroma et entreprendre toute l'épaisseur de la cornée. Ils restent cependant toujours plus nombreux dans les couches profondes.

Ces opacités cornéennes ne modifient pas l'acuité visuelle. Elles vont souvent de pair avec des opacités cristalliniennes.

.../...

Pathologie cristallinienne :

Les opacités cristalliniennes constituées de granulations pigmentaires diffuses ou compactes, de coloration blanc-jaunâtre ou brun-doré, sont situées au niveau de l'aire pupillaire, dans la capsule antérieure et la région sous-capsulaire. Elles y dessinent une figure irrégulière hexagonale ou circulaire, parfois avec des prolongements au niveau des sutures... Elles forment une tache sombre qui tranche sur la lueur pupillaire et rendent l'examen du fond d'oeil difficile sans mydriase préalable. Elles ne semblent pas modifier l'acuité visuelle".

Nous allons essayer maintenant de dégager des différentes publications quelques notions sur les circonstances de survenue des atteintes de la chambre antérieure.

. Fréquence :

La pigmentation conjonctivale se révèle très rare chez tous les auteurs. Sur 300 malades prenant de la chlorpromazine et d'autres phénothiazines pendant une durée prolongée, PETROHELOS et TRICOULIS ne retrouvent que 3 cas de coloration brunâtre de la conjonctive bulbaire dans la zone de la fente palpébrale.
SIZARET ne la retrouve que chez 1 cas sur 45, le malade ayant reçu une dose totale de phénothiazines supérieure à 2000 g.
L'atteinte cornéenne apparaît dans tous les cas beaucoup plus fréquente.
Si les lésions épithéliales sont exceptionnelles, celles de la face postérieure de la cornée sont retrouvées chez un grand nombre de malades.

.../...

Mme DELATTRE la retrouve chez 66 de ses 515 malades, soit 8 %.

Pour PRIEN et Coll., le pourcentage est un peu plus élevé : 12 % mais seulement dans un groupe de malades recevant des doses élevées de chlorpromazine (2 g par jour pendant 6 mois).

A noter que PETROHELOS et TRICOULIS ne retrouvent cette atteinte que chez les patients ayant aussi une atteinte cristallinieenne. Cette notion est retrouvée chez SIZARET qui fait de l'association des 2 types de lésions, le deuxième stade de l'évolution des troubles pigmentaires.

Les lésions cristalliniennes apparaissent un peu plus fréquentes que celles de la cornée :

16 % des malades de Mme DELATTRE en sont atteints ainsi que 19 % des malades de PRIEN et Coll. absorbant des doses élevées.

Enfin, BARON a comparé la fréquence de l'atteinte oculaire avec celle de la pigmentation cutanée ; nous lui empruntons ses résultats :

Sur 145 femmes traitées par chlorpromazine :

(50 soit 34 % ont une atteinte cutanée + oculaire
(76 soit 52 % ont une atteinte oculaire seule
(1 soit 0,87 % a une atteinte cutanée seule

. Rôle de la posologie

La fréquence de l'atteinte du segment antérieur apparaît, dans les différentes publications, à la fois proportionnelle à la dose quotidienne

.../...

reçue et à la dose totale, donc à la durée du traitement.

- dose journalière : son rôle a été systématiquement étudié sur des groupes de malades choisis, par différents auteurs.

PETROHELOS et TRICOULIS retrouvent 35 % d'anomalies pigmentaires oculaires dans le groupe des sujets recevant plus de 300 mg par jour de chlorpromazine, pendant une durée de plus de 3 ans.

PRIEN et Coll. ont constaté des opacités cristalliniennes chez seulement 6 % des malades recevant 300 mg par jour de chlorpromazine pendant 6 mois, alors que la fréquence passe à 19 % dans le groupe des malades recevant 2000 mg par jour pendant la même période.

- dose totale :
PETROHELOS et TRICOULIS ne constatent aucune lésion oculaire chez les sujets ayant reçu moins de 500 g en tout de chlorpromazine. Chez les sujets ayant reçu plus de 2000 g en revanche, les auteurs retrouvent 66 % de lésions cornéennes et 66 % de lésions cristalliniennes.

Pour SIZARET et Coll. les signes oculaires sont retrouvés systématiquement à partir de 1000 g de dose totale reçue.
Ceci serait en faveur d'un mécanisme accumulatif.

Plusieurs auteurs ont étudié les effets comparatifs des différentes phénothiazines sur le segment antérieur. Il en ressort, aussi bien pour Mme DELATTRE que pour SIZARET et Coll., que la chlor-

.../...

promazine vient largement en tête par sa toxicité, le Nozinan, le Théralène et le Melleril se montrant peu ou pas toxiques pour cette portion de l'oeil.

. Evolution des lésions

Au sein de la pathologie cornéenne, les lésions épithéliales seraient partiellement réversibles, dans 50 % des cas pour PRIEN et Coll. En revanche, les lésions cornéennes postérieures et cristalliniennes paraissent irréversibles. Pratiquement aucun cas de disparition des opacités cristalliniennes et cornéennes n'a en effet été rapporté. Il faut cependant signaler que MATHALONE, puis JOHNSON et BUFFALOE ont noté des rétrocessions des opacités cornéennes seules après cessation du traitement ; d'autre part, BARON et Coll. ont effectué une étude comparative chez deux malades présentant des lésions cristalliniennes comparables, le premier recevant le même traitement que précèdemment et n'ayant pas changé ses conditions de vie, le second recevant des doses très réduites de chlorpromazine associées à 100 mg/j de Lévomépromazine et 5 mg/j de butyrophénones et étant soustrait à l'exposition solaire. Au bout de 4 ans chez le premier malade, les lésions sont pratiquement inchangées. Chez le second, on constate un éclaircissement spontané du centre de la zone cristallinienne pigmentée.

L'apport sanguin très limité à ces tissus amène d'ailleurs à penser qu'une régression des lésions, quand elle existe, ne peut être que très lente.

.../...

Ceci nous amène à dire quelques mots de physio-pathologie :
Dans l'épithélium cornéen, il semble exister une stimulation de la mélanogénèse. Il existe en effet, dans certaines cellules basales des grains de mélanine plus ou moins matures. Cet aspect est à rapprocher de l'hyperpigmentation cutanée et nous en reparlerons plus loin.
Les lésions cornéennes postérieures et surtout cristalliniennes ont fait l'objet d'études expérimentales (HOWARD et Coll (80) - 1969). Leur topographie à la face antérieure du cristallin et à la face postérieure de la cornée suggère que le médicament ou un de ses métabolites passe dans l'humeur aqueuse.

Nous devons dire un mot maintenant des lésions chorio-rétiniennes.
Décrites pour la première fois par VERREY (1956) pour le NP 207, qui pour cette raison n'a jamais été commercialisé, elles sont signalées 3 ans plus tard par KINROSS-WRIGHT puis WEEKLY et Coll. (167) (1960) à la suite de la prise de Thioridazine (MELLERIL).

Quelques cas sont cités à la suite de traitements par de très fortes doses de chlorpromazine, par ZELICKSON et ZELLER, SIDALL (143) et SANDVIG. (140)

Mme DELATTRE en retrouve un cas chez ses 515 malades traités par chlorpromazine.

KJAER en rapporte un cas chez une jeune femme traitée par de larges doses de Fluphénazine (MODITEN) et par de fortes doses de Thioridazine pendant quelques jours. (88)

.../...

Cependant, il ne s'agit que de cas isolés, et la plupart des auteurs qui ont examiné des sujets traités par diverses phénothiazines, autres que le NP 207 et la Thioridazone, n'ont observé aucune lésion chorio-rétinienne.

Le plus souvent, seules les investigations électrophysiologiques permettent de soupçonner l'imprégnation médicamenteuse chorio-rétinienne car les manifestations fonctionnelles sont très discrètes.

BOET (1970) a apporté des notions précises sur la toxicité des phénothiazines pour la chorio-rétine. (20)

Sur 541 malades examinés, 343 soit 63,4 % présentent une rétinopathie caractérisée par une dispersion irrégulière de la pigmentation rétinienne avec des taches de dépigmentation. Dans la majorité des cas, ces lésions s'étendent à toute la rétine. Le nerf optique et les vaisseaux sont normaux.

Les corrélations entre la fréquence des rétinopathies d'une part, la dose totale de phénothiazine reçue et la dose moyenne journalière d'autre part, sont hautement significatives.

L'acuité visuelle est diminuée dans 20 % des cas.

L'électro-oculogramme est pathologique chez 16,7 % des sujets traités mais ne présentant pas d'anomalies rétiniennes ; ce chiffre atteint 20,5 % au sein du groupe avec une rétinopathie légère et 34 % parmi les sujets avec une rétinopathie grave.

.../...

De rares cas d'atrophie optique ont été décrits au cours du traitement par les phénothiazines, notamment par RAB et Coll., chez un homme schizophrène de 27 ans, traité par chlorpromazine à la dose de 500 mg par jour. Cette atrophie optique peut être primitive ou secondaire à une dégénérescence tapéto-rétinienne. (126)

L'étude de la littérature concernant les lésions oculaires dues aux phénothiazines nous a fait apparaître une relative concordance entre les conclusions des différents auteurs. Ainsi, si l'atteinte cornéenne et cristallinienne apparaît comme assez fréquente mais peu grave sur le plan fonctionnel, on doit faire des réserves au sujet de l'atteinte rétinienne que les derniers travaux montrent fréquente même si elle reste infraclinique.

2) Dépôts cutanés

Le premier cas de "visage mauve" dû aux phénothiazines a été décrit en 1962 par PERROT et BOURJALLA. Le visage de la malade était le siège d'un érythème lilacé évoquant une lucite, mais de teinte plus ardoisée, et respectant le fond des plis. Cette patiente présentait par ailleurs une petite leucokératose endobuccale, et des placards lichénifiés symétriques du dos des mains.

Les accidents de type allergique et de photosensibilisation dus aux phénothiazines étaient déjà connus. (EPSTEIN, 1957) (53), (180)

.../...

Quelques mois après, la pigmentation anormale de type "visage mauve" était signalée au Canada et aux Etats-Unis, par

- GREINER et BERRY (73)
- ZELICKSON et ZELLER (175)

Chez des malades de sexe féminin, la plupart schizophrènes, traitées par des doses fortes et prolongées de phénothiazines, et recevant souvent en outre, d'autres tranquillisants.

Des cas de pigmentation comparables ont ensuite été rapportés par de très nombreux auteurs, notamment :

- HAYS et Coll. (76)
- SATANOVE (142)
- LEHMANN et Coll. (95)
- RIVES et PELLERAT (132)
- GREINER et NICOLSON (74)
- SOULAIRAC et Coll. (147)
- Thèse ROGER (134)
- GREINER (72) qui a pu suivre pendant 4 ans, 36 femmes présentant un syndrome oculo-cutané typique.

Enfin, on peut peut-être rapprocher du syndrome pigmentaire qui nous occupe, le cas de "visage mauve" rapporté par HARE, et qui serait vraisemblablement dû à l'Imipramine (le malade en prend 75 à 100 mg/j depuis 1960). (75)

Nous retrouvons dans toutes les publications concernant les pigmentations dues aux phénothiazines le schéma clinique suivant :

La pigmentation atteint uniquement les régions découvertes : face, cou, décolleté, et parfois le dos des mains et la face antérieure des jambes, ce qui suggère un phénomène de photosensibilisation.

.../...

Au visage, la teinte de la pigmentation varie du violet discret atteignant les joues et le nez en ailes de papillon, au violet foncé et grisâtre de toute la face, les rides étant toutefois épargnées. Cette coloration est bien distincte de l'érythème et du hâle. Le trouble pigmentaire commence souvent durant l'été, mais ne disparaît pas en hiver.

Plusieurs facteurs ayant un rôle primordial peuvent être analysés d'après une revue de la littérature.

. Fréquence :

Les troubles pigmentaires dus aux phénothiazines apparaissent comme très peu fréquents.

Le pourcentage de malades traités par les phénothiazines et atteints de pigmentation varie ainsi de 1 à 3 %. Seuls SOULAIRAC et Coll. font état d'une fréquence de 30 %, avec une prédominance chez la femme.

Les malades atteints en priorité semblent être les schizophrènes. Certains auteurs ont pensé qu'un même trouble de nature biochimique pourrait être à l'origine à la fois des troubles psychiques et de la mélanogénèse accrue (BOUSQUET) (25). La mélanurie des schizophrènes était bien connue autrefois.

. Rôle de la posologie :

Sur ce point les avis des différents auteurs semblent converger : la pigmentation ne survient que pour des doses élevées (500 à 3000 mg/j) et prolongées (2 à 9 ans lorsqu'apparaît la pigmentation).

.../...

Le rôle des phénothiazines autres que la chlorpromazine semble peu important, et tous les malades pigmentés ont au moins reçu de la chlorpromazine dans le passé.

. Chronologie des incidents :

La précession d'accidents de photosensibilisation a été fréquemment retrouvée (un cas sur deux pour RIVES et PELLERAT). Par contre, ROGER, HAYS et Coll. ne partageraient pas cette opinion.

Cependant, tous les auteurs s'accordent pour noter la recrudescence de la pigmentation durant la période estivale.

Nous n'avons pas de notions précises sur l'antériorité ou non des dépôts oculaires par rapport à la pigmentation cutanée. En effet, les modifications oculaires n'ont souvent été découvertes que par un examen ophtalmologique systématique chez des malades à peau pigmentée.

. Evolution des lésions :

La pigmentation, une fois installée, semble s'agraver si l'on continue la chlorpromazine aux doses antérieures.

En revanche, la plupart des malades semblent bien réagir du point de vue cutané à une diminution des doses. La rétrocession est malgré tout très lente, et il est difficile de réclamer chez de tels malades un arrêt complet de la thérapeutique en cause.

.../...

B - Observations cliniques

Observation n° 3 (Dr De BOUCAUD)

Mme S... Noémie, 61 ans

En traitement depuis 1949 pour une schizophrénie chronique de forme délirante ou paranoïde.
Après avoir été traitée par pyrétothérapie puis électronarcose, reçoit depuis 1954 de fortes doses de phénothiazines, et en particulier de la chlorpromazine (en moyenne 250 mg/j).

Traitement actuel : (Largactil 300 mg/j
(Nozinan 200 mg/j
(Halopéridol 10 mg/j
(De plus : Artane, Glucophage, Dolipol, Segontine).

Depuis quelques années, on signale une certaine sensibilité à l'exposition au soleil.

Eté 1971 : apparition d'une lucite de teinte mauve au niveau du visage, du décolleté et du dos des mains. Localement, la peau est fragile, et quelques phlyctènes se forment au niveau des mains et des crêtes tibiales. On recommande alors d'éviter le soleil et on prescrit : vitamine PP + Lobamine.

Progressivement, la teinte mauve caractéristique s'atténue un peu et se superpose à une mélanodermie des régions atteintes.

Par ailleurs, diabète floride depuis 5 ans.

. Examen ophtalmologique :

- Examen lampe à fente :
  . ponctuations fines parsemant la face postérieure de la cornée
  . ponctuations de même type au niveau de la cristal-

.../...

loïde antérieure.
. cataracte polaire antérieure.

- Angiographie, Rétinographie, E R G
  pas de signes de rétinopathie, mais sclérose vasculaire banale.

- Test de Farns-Worth pour la vision des couleurs
  normal

- Champ visuel : normal.

Le prélèvement cornéen pratiqué a été trop superficiel pour permettre de visualiser les dépôts.

. Bilan biologique :

. Glycémie 1,40 g/l (en moyenne)
. Urée 0,38 g/l
. Electrolytes sanguins et calcémie : normaux
. V S 35/78
. Numération formule sanguine
(GR 3.210.000
(GB 5.700
(Neutro 70 %
(Lympho 27 %
. Recherche des uroporphyrines : négative
. Phosphatases alcalines : 8;01 u king
. Recherche de l'excrétion urinaire de la 7 - OH - chlorpromazine : positive.

.../...

Observation n° 4 (Dr De BOUCAUD)

Mlle D... Jacqueline, 37 ans

Traitée depuis 1954 pour une schizophrénie chronique.
Reçoit depuis cette date du Largactil à des doses variant de 400 à 1000 mg/j.

Traitement actuel :

(Largactil	300 mg/j
(Halopéridol	35 mg/j
(Neuleptil	40 mg/j
(Artane	5 mg/j

Eté 1971 : on signale une lucite érythémateuse atteignant le visage et les mains.
Depuis, apparition progressive de la teinte violacée typique dans les mêmes zones (la pigmentation est encore discrète).

. Bilan biologique :

Numération formule sanguine :

(GR	4.340.000
(GB	8.300
(Neutro	80 %
(Lympho	14 %

Temps de saignement : 2 mn
Temps de coagulation : 4 mn

C - Observations histologiques

. Résultats tirés de la littérature

Oeil

- la pigmentation conjonctivale, malgré sa rareté a été étudiée histologiquement par différents auteurs. Du pigment s'accumule dans les couches

.../...

basales de l'épithélium ; la plus grande charge pigmentaire est cependant observée dans le stroma : intracellulaire et surtout péri-vasculaire.

SIDDAL (1965) insiste sur la présence de pigment au sein des macrophages.

SIZARET et Coll. ont pratiqué une biopsie de conjonctive chez un malade hyperpigmenté. Ils concluent en faveur d'une pigmentation non mélanique : "on observe, sans coloration, des granulations jaunes de taille variable localisées soit dans les cellules endothéliales des capillaires, soit dans les histiocytes. Ces granulations ne présentent pas d'affinité argentique. D'autres recherches sont en cours...".

Nous pensons cependant que les cas étudiés sont trop peu nombreux pour que l'on puisse conclure formellement.

- Les opacités cornéennes étant donné leur localisation le plus souvent postérieure, ont été très peu étudiées chez l'homme.

Seuls POULIQUEN et Coll. (123) ont fait l'étude ultrastructurale détaillée d'une surcharge cornéenne au cours d'un traitement par la chlorpromazine, chez une malade schizophrène de 59 ans ayant reçu en tout 382 g de chlorpromazine en 10 ans. L'examen de la cornée de cette malade au biomicroscope révélait une atteinte de l'épithélium, du stroma et des couches postérieures de la cornée en avant et au niveau de la membrane de Descemet. Le prélèvement cornéen a été fait par trépanation lamellaire au niveau des lésions épithéliales.

Nous emprunterons à cet auteur ses résultats :

.../...

"L'épithélium est desquamé dans ses couches superficielles. Au niveau de ses couches basales, les cellules sont d'aspect sensiblement normal à l'excpetion de deux caractères particuliers :

- il existe dans le cytoplasme riche en tonofibrilles quelques vacuoles de petites dimensions contenant des figures myéliniques...

- il existe des grains de mélanine, à l'intérieur de certaines cellules basales ou intermédiaires. Ceux-ci sont plus ou moins denses, à l'intérieur d'une membrane le plus souvent bien visible. Les plus pâles paraissent fragmentés...

La membrane basale est normale.

La membrane de BOWMAN est de structure normale. Peut-être peut-on noter à son niveau une surcharge diffuse assez dense aux électrons, lui donnant un aspect granité.

Le stroma antérieur présente des anomalies de sa trame conjonctive et de ses cellules.

Les lamelles de fibrilles collagène sont de disposition normale... il existe une fine surcharge diffuse d'aspect granuleux, donnant un "aspect sale" à certaines parties des faisceaux ... sa répartition est irrégulière, elle siège entre les fibrilles elles-mêmes. Elle apparaît plus dense au contact de la membrane de BOWMAN que dans le stroma plus profond...

Les kératocytes sont modifiés : leurs modifications portent sur leur forme, les rapports des kératocytes entre eux et leur fonction.

.../...

Les kératocytes sont extrêmement étalés ... les prolongements cytoplasmiques émettent des digitations nombreuses, certaines d'entre elles s'étalent en chapelet le long du corps cytoplasmique pour former de petites vésicules. Ces prolongements sont particulièrement intriqués et réalisent parfois des images en cocarde.

L'activité métabolique des kératocytes n'est pas accrue, elle semble même ralentie...

L'altération dominante est le développement de l'appareil vacuolaire : ces vacuoles pour la plupart sont formées aux dépens des parois cellulaires ; de taille inégale, elles peuvent atteindre des dimensions considérables. Certaines d'entre elles contiennent un matériel granuleux semblable à celui qui occupe le stroma voisin. Cette substance, une fois incluse dans la cellule, présente les mêmes caractères que celle de la substance extra-cellulaire.

Dans le cytoplasme des kératocytes, il existe des corps denses, limités par une membrane. Leur contenu, très osmiophile, est hétérogène. Leur taille est volumineuse, quelques microns, ils sont en nombre limité. Il est difficile d'en préciser la nature exacte, en l'absence de colorations signalétiques mettant en évidence les phosphatases acides. Cependant, certains caractères morphologiques plaident en faveur d'une origine lysosomiale.

La surcharge des kératocytes entraîne une dégénérescence de la cellule, se traduisant par une fragmentation vésiculaire, une rupture de la membrane, l'abondance des fibres myéliniques, l'apauvrissement du cytoplasme en organites".

.../...

L'examen d'un seul fragment de cornée ne peut donner lieu qu'à des conclusions partielles ; de plus il n'intéresse qu'une petite surface de cornée et les couches antérieures de celle-ci. On peut retenir cependant avec POULIQUEN que : "la surcharge cornéenne par les phénothiazines stimule la mélanogénèse épithéliale comme c'est le cas au niveau de la peau ... et infiltre le stroma cornéen de façon diffuse. Les kératocytes sont le siège de modifications évoquant une tentative de phagocytose de la drogue ou de ses métabolites. Des signes de dégénérescence cellulaire accompagnent cette activité".

On peut rapprocher de cette observation, l'étude en microscopie électronique de la cornée d'un chien ayant pris 30 mg/kg/jour de chlorpromazine pendant 1 an, par TOUSIMIS et BARON (1970).

Ils retrouvent, au sein du cytoplasme des kératocytes, "des granules denses ovoïdes ou sphériques (isolés ou groupés)". Ces granules ressemblent à faible grossissement à des granules de mélanine. A fort grossissement leur aspect est très différent : "ils sont constitués d'un noyau central mesurant moins de 150 Å et de lamelles disposées concentriquement avec une périodicité régulière de 40 à 45 Å. La formation de ces granules semble s'effectuer au sein de vésicules".

Nous ne possédons pas d'étude personnelle de la surcharge cornéenne due aux phénothiazines. En effet, la biopsie pratiquée chez notre malade (observation n° 3) a été superficielle et ne nous a montré qu'un épithélium normal.

.../...

Les lésions cristalliniennes n'ont pas fait l'objet jusqu'à ce jour, à notre connaissance, d'une étude histologique. Il en est de même pour les lésions chorio-rétiniennes.

Peau

A l'inverse du cas de l'amiodarone, pratiquement tous les auteurs s'accordent sur l'aspect histologique des dépôts dus aux phénothiazines et sur la nature probable du pigment.

Microscopie optique :

Depuis GREINER et BERRY, les caractères des dépôts pigmentaires dus aux phénothiazines sont bien connus.

- Les cellules chargées en pigment sont situées principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme, et dans la partie superficielle du derme en particulier autour des vaisseaux sanguins.

- Les granulations pigmentaires sont à la fois intra- et extracellulaires, elles sont en général fines.

- Quant à la nature histochimique du pigment, elle a été notamment étudiée par SATANOVE dont nous reproduisons les résultats : (142)

. Colorations des porphyrines ..... (-)
. Colorations de l'hémosidérine ..... (-)
. Fontana ..... (+)
. Schmorl ..... (+)
. DOPA- réaction ..... (+)

Il s'agit donc vraisemblablement de mélanine.

.../...

Microscopie électronique :

GREINER, FARMER et CHASE ont effectué une étude ultrastructurale de la peau, du foie et de la thyroïde de 2 patients fortement pigmentés. Au niveau de la peau, ils retrouvent des corpuscules denses qui sont vraisemblablement de la mélanine.

- Résultats personnels (Peau)

Microscopie optique : (P1 I_2)

- l'épiderme est banal.
- le derme montre une accumulation marquée de pigment marron clair finement granuleux dans des cellules arrondies situées surtout à proximité des capillaires dans les couches superficielles du derme.

Occasionnellement, on trouve aussi du pigment extracellulaire, ou dans des cellules isolées, à la partie toute superficielle du derme, juste sous la couche basale de l'épiderme.

On retrouve, comme dans le cas de l'Amiodarone, un aspect de dégénérescence de type sénile (moins marqué toutefois).

L'ensemble des techniques histochimiques (en particulier DOPA-réaction fortement positive) montre que le pigment est de nature uniquement mélanique.

Microscopie électronique :

Les altérations cutanées induites par les phénothiazines sont essentiellement localisées dans le derme moyen et superficiel.

.../...

Elles correspondent à de larges amas cellulaires déterminant des sortes de plages pigmentées intradermiques.

Les cellules qui les composent apparaissent entièrement envahies par les dépôts pigmentés. De plus, ces cellules présentent toutes un aspect dégénérescent avancé qui se traduit par des altérations mitochondriales (désorganisation des crêtes, disparition de la matrice), par le gonflement généralisé de l'appareil de Golgi, et la formation d'"ilots" cytoplasmiques granuleux et homogènes rejetés ensuite dans le milieu extracellulaire. (Pl. VII 1, 2)

Ce dernier apparaît complètement désorganisé ; en particulier, les fibres de collagène peuvent être rares et la substance fondamentale d'une densité singulièrement accrue. (Pl VIII)

Les dépôts pigmentés que l'on rencontre dans ces cellules semblent être de nature unique.

Il s'agit de petits granules homogènes, très denses aux faisceaux d'électrons, paraissant s'associer pour donner naissance à des massses plus importantes, dont certaines d'entre elles présentent des aspects voisins de ceux rencontrés chez les corps lysosomiaux.

D - Discussion partielle :

Sur le plan clinique, les observations des différents auteurs aussi bien que nos constatations personnelles, montrent d'abord que l'atteinte oculaire la plus fré-

.../..

quente consiste en dépôts de la face postérieure de la cornée et de la face antérieure du cristallin, ce type de lésions étant très souvent imputable à la chlorpromazine, d'autre part que l'atteinte rétinienne est rare, ou du moins le plus souvent infraclinique.

Quant aux pigmentations cutanées, elles apparaissent comme moins fréquentes que les dépôts oculaires, et d'évolution lentement régressive lors de la diminution de la posologie.

Notre étude de la peau en microscopie optique et électronique, a confirmé la nature mélanique des dépôts cutanés. La mélanine est de même retrouvée au niveau des dépôts oculaires.

Sur le point des hypothèses pathogéniques, la topographie des lésions oculaires suggère que le médicament ou un de ses métabolites passe dans l'humeur aqueuse ; d'autre part, certains ont incriminé le rôle probable de l'exposition à la lumière dans les cas de pigmentation conjonctivale.

Ce rôle de la lumière semble beaucoup plus évident dans la génèse des pigmentations cutanées qui, tant par leur topographie que par leurs circonstances de survenue, évoquent la probabilité d'une photosensibilisation.

Les phénothiazines sont connues de longue date pour être des produits photosensibilisants, photo-allergiques par contact et phototoxiques administrés par voie générale.

.../...

Sur le plan clinique, cette réaction n'apparaît pas du tout comme obligatoire, et tous les auteurs ne retrouvent pas la précession d'une lucite. Chez nos malades, la photosensibilité est cependant toujours apparue évidente.

D'autre part, on sait que la fixation des phénothiazines dans l'organisme se fait au niveau des protéines et en particulier de la dopamine, où s'exerce son activité thérapeutique.

La concentration des phénothiazines est très élevée par ce fait dans toutes les cellules contenant de la mélanine.

On peut penser que, en partie sous l'action de la lumière, des produits de dégradation colorés des phénothiazines ("facteur mauve") sont fabriqués, et seraient ainsi responsables en particulier de la teinte mauve des téguments.

Secondairement, une mélanogénèse serait induite.

VII - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE

AU COURS DES TRAITEMENTS PAR LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

I - PHARMACOLOGIE

Depuis l'isolement en 1820 par les Français PELLETIER et CAVENTON de la quinine, et depuis la découverte de ses propriétés antimalariques, on a cherché d'abord à en effectuer la synthèse (WOODWARD 1944) puis à en créer des dérivés n'ayant pas les mêmes effets secondaires fâcheux.

Les principaux A.P.S. sont :

. La Chloroquine ou Nivaquine ±
. L'Amodiaquine ou Flavoquine ±
. La Mépacrine ou Quinacrine ±
. Le Proguanil ou Paludrine ±

Sont en outre utilisés pour la prophylaxie individuelle :

. La Pyriméthamine ou Malocide ±

D'autres dérivés plus toxiques ne sont utilisés que dans le traitement des rechutes. (Pamaquine, Rhodoquine, Primaquine).

Enfin, depuis la découverte des propriétés anti-inflammatoires des A.P.S., on a créé des dérivés de la Chloroquine moins irritants pour le tube digestif et séjournant plus longtemps dans l'organisme, ainsi :

. le déhydroxybenzoate de chloroquine ou Quinercyl ± (Gentisate)

. sulfate d'hydroxychloroquine ou Plaquenil ±

.../...

Nous nous attacherons un peu plus longuement à la Chloroquine, qui est de loin l'A.P.S. le plus utilisé.

A - Structure chimique

C'est un dérivé de l'amino - 4 - Quinoléine, utilisé sous forme de sulfate ou de phosphate.

B - Métabolisme

- Après ingestion, la concentration sanguine maximale est obtenue au bout de 6 à 8 heures.

La chloroquine se fixe fortement dans les tissus, en particulier le foie.

- Son élimination urinaire est lente : au bout de 7 jours, 25 % de la dose ingérée sont éliminés, d'où sa longue durée d'action dans l'organisme.

La majeure partie se retrouve intacte dans l'urine, le reste subit une oxydation de la chaîne latérale.

C - Principales activités et indications

. Activité antipaludique

La chloroquine est :

. schizonticide très actif sur P. falciparum et P. vivax.
. possède une action dysgonique prolongée sur P. vivax.
. n'agit pas sur les formes exo-érythrocytaires de P. vivax et malariae.

.../...

D'où ses indications dans :

. le traitement des accès palustres
. la prophylaxie individuelle.

Posologie :

. Per os le plus souvent :
  - 0,10 g/j ou 0,30 g tous les 3 jours à titre de protection individuelle.
  - 0,60 à 0,30 g/24 H (doses dégressives) dans le traitement des accès palustres.

. Voie I.M. : exceptionnelle.

. Autres activités :

. Traitement de l'abcès amibien du foie

. activité anti-inflammatoire :

Les premiers effets du traitement ne se manifestent sur une arthrite rhumatoïde, qu'après 3 à 4 semaines.

On doit poursuivre l'administration plusieurs mois ou années à doses assez fortes (au moins 0,20 g/j de chloroquine).

Les résultats sont irréguliers.

La toxicité du produit se traduit par :

- troubles gastro-intestinaux.
- troubles cutanés (pigmentation)
- atteinte cornéenne ou rétinienne, rarement rencontrée avec des doses plus faibles.
- troubles nerveux et cochléo-vestibulaires
- troubles sanguins (leucopénie modérée et rare)

.../...

II - SURCHARGES TISSULAIRES AUTRES QU'OCULO-CUTANEES

A notre connaissance, en dehors de l'oeil, de la peau et des muqueuses, aucun tissu n'a été retrouvé atteint d'une surcharge pigmentaire.

A - La tolérance hépatique des A.P.S. semble bonne, puisque les tests hépatiques pratiqués par les différents auteurs chez des malades pigmentés ne sont pas perturbés (DUPERRAT et GOETSCHEL (51) - PRIVAT, ONDE, ROUSSELOT et FAYE) (125).

Seuls HURIEZ et Coll. ont trouvés à la P.B.F. une stéatose hépatique majeure chez une malade présentant une intolérance aiguë à la Quinacrine, mais les auteurs eux-mêmes pensent que l'altération hépatique est plutôt la cause que la conséquence de l'intolérance. (81)

B - DELTOUR a expérimenté, à la demande de HURIEZ et Coll. la Nivaquine chez des rats, par voie orale et par voie sous-cutanée, pendant 20 jours.

Il n'a été retrouvé aucune surcharge pigmentaire au niveau des différents organes mais le délai d'administration trop court ne permet pas de tirer de conclusions.

III - SURCHARGES OCULO-CUTANEES

Les accidents oculo-cutanés dus aux antipaludéens de synthèse sont connus depuis de nombreuses années.

Des cas de pigmentation de la muqueuse buccale et du lit de l'ongle ont été rapportés par les auteurs américains à la fin de la 2e Guerre Mondiale chez des marins du Pacifique recevant une prophylaxie antipaludique (LIPPARD et KAUER) (98). Un peu plus tard, on décrivait une coloration jaune des téguments lors de l'emploi de Quinacrine. Parallèlement, on rencontrait fréquemment une achromotrichie en plage après traitement prolongé par les sels de chloroquine.

Les lésions oculaires, décrites pour la première fois par HOBBS et CALNAN en 1958, ont suscité un des plus grands efforts d'investigation connu en ophtalmologie, et font l'objet de plusieurs centaines de publications. Elles peuvent atteindre séparément ou simultanément, la cornée, le corps ciliaire, le cristallin et la rétine (78).

Enfin, depuis la découverte de l'action des A.P.S. dans les "collagénoses" et la polyarthrite rhumatoïde, des doses beaucoup plus fortes et prolongées ont été employées et on a décrit, d'une part une recrudescence de la rétinopathie, d'autre part des accidents cutanés à type de mélanodermie.

A - Historique - Rappel des résultats connus

1) Dépôts oculaires

Comme nous l'avons déjà dit, HOBBS et CALNAN ont été les premiers à attirer l'attention sur les lésions oculaires dues aux A.P.S. : ils se sont particulièrement intéressés à la kératopathie due à la chloroquine et l'ont rapprochée des dépôts de l'épithélium cornéen décrits par

.../...

MANN (1947) chez des travailleurs de manufacture fabricant de l'Atébrine (103). Les lésions cornéennes retrouvées sont de deux types : d'une part, un oedème aigu et transitoire de la cornée, d'autre part des dépôts progressifs et insidieux d'une substance opaque dans l'épithélium cornéen, affectant la vision d'une façon plus durable et reproduisant cliniquement l'aspect de la ligne d'Hudson-Stahli.

Peu de temps après, DE GRACIANSKY et Coll. ont fait le point sur la kératopathie chez 97 malades recevant des A.P.S. pour un lupus érythémateux. Ils concluent que sa fréquence est mal précisée, mais faible, et qu'elle apparaît comme bénigne (69).

Simultanément (1959), HOBBS et Coll. à nouveau, et STERNBERG et Coll. (148), décrivent des complications plus graves à type de rétinite pigmentaire pour le premier, et de dégénérescence maculaire pour le second.
REBELLO rapporte en 1961, 4 cas de rétinopathie chez des patients atteints de lupus érythémateux et ayant reçu une thérapeutique par la chloroquine. Cette dernière est incriminée dans la genèse de l'affection qui apparaît comme irréversible (128).

En 1964, les Annales d'Oculistique consacrent un article aux accidents oculaires dus aus A.P.S. (2)
L'année suivante, BREGEAT, GRUPPER et Coll. font une mise au point sur la question. Ils décrivent les 3 types de lésions déjà connues : "les troubles de l'accomodation et la kératopathie sont fréquents, mais sans gravité et réversibles.

.../...

Les rétinopathies, au contraire, sont rares mais beaucoup plus sévères, mais il semble exister une rétinopathie bien spécifiquement liée aux A.P.S... Une surveillance oculaire avant le début du traitement et des bilans périodiques pendant celui-ci paraissent indispensables". (28)

La même année DORLENCOURT consacrait sa thèse aux complications oculaires des A.P.S. (50)

DAVID-CHAUSSE et Coll., (41) et la thèse de MAGENDIE (101) ont étudié plus particulièrement la rétinopathie chez 54 malades soumis à la prise prolongée d'antimalariques et ont codifié la surveillance ophtalmologique nécessaire à une telle thérapeutique. Ils ont ainsi pratiqué systématiquement chez chaque malade :

- une mesure de l'acuité visuelle
- un examen à la lampe à fente
- un examen ophtalmoscopique de la rétine
- un champ visuel au périmètre de Goldman
- une périmétrie statique
- un test d'Amsler
- des tests de la vision des couleurs
- une adaptométrie
- un électrorétinogramme
- une mesure de l'acuité visuelle dynamique.

Ainsi sur leurs 54 malades, 25 étaient indemnes de toute lésion oculaire. Ces bilans seront pratiqués systématiquement tous les 6 mois, dans le but de dépister l'atteinte rétinienne au stade infraclinique.

Dans l'impossibilité de faire une revue complète de la littérature sur ce sujet, nous citerons simplement encore :

.../...

- la thèse de TOURTELIER en 1968 (154)
- ALEKSEEV et Coll. (1967) (1)
- FRANCOIS (1968) qui rapproche l'aspect de la kératopathie observée de la "cornea verticillata" rencontrée dans la glycolipidose de Fabry et dans les dépôts cornéens dus à l'amiodarone. La kératopathie chloroquinique lui apparaît comme réversible.
- BERTRAND qui passe en revue toutes les manifestations oculaires des intoxications par les antipaludéens, intoxications tant aiguës que chroniques. (14)
- HURIEZ et Coll. qui font le point sur tous les incidents des A.P.S.
- BONNET et DORNE, qui rapportent un cas de lésions cornéennes. (23)
- MAC CARTHY (1970) (99)
- RINALDI et Coll. (1971) qui étudient particulièrement les perturbations de l'E R G. (131)

Le rapport de la Société Belge d'Ophtalmologie (1972), fait le point sur les connaissances actuelles. Nous lui emprunterons partie de sa description clinique : (31)

- <u>Les symptômes oculaires subjectifs</u> sont fréquents (environ 30 % des cas) et variables : irritation, photophobie, douleur oculo-orbitaire sans lésion organique.
  La diplopie est rare et traduit l'atteinte d'un ou plusieurs muscles extrinsèques.

- <u>Les lésions organiques</u> du globe oculaire nous retiendront beaucoup plus longuement ; nous nous attacherons plus particulièrement

.../...

à la kératopathie, dans le but de la comparer plus loin à celle observée avec les phénothiazines et l'Amiodarone. Nous passerons plus rapidement sur la rétinopathie, sans méconnaître son importance et sa gravité, dans le but de ne pas alourdir cette étude par les longs développements qu'elle nécessiterait pour être traitée en détail.

- Pathologie cornéenne

La kératopathie peut évoluer sans symptômes cliniques ou entraîner de la photophobie, une vue brouillée et la perception de halos colorés, si elle s'étend en avant de l'aire pupillaire : dans ce cas l'acuité visuelle peut être diminuée.

Les altérations cornéennes se manifestent par 3 types de phénomènes : un épaississement des nerfs cornéens, un oedème superficiel, et par des opacités de l'épithélium, ceux-ci existant simultanément, mais avec prédominance nette de l'une ou l'autre lésion.

L'épaississement des nerfs du stroma cornéen rend ceux-ci particulièrement visibles en biomicroscopie.

L'oedème superficiel intéresse l'épithélium et donne un aspect de trouble diffus de la cornée ; parfois transitoire, il peut être concomittant des opacités cornéennes.

Celles-ci constituent l'élément le plus fréquent et le plus spectaculaire de la kératopathie par A.P.S. Elles sont décelées seulement

.../...

par un examen biomicroscopique en fente lumineuse. Ce sont "de petits points grisâtres ou bien jaunâtres situés uniquement dans l'épithélium cornéen. Ces ponctuations ne sont pas un défect de l'épithélium cornéen qui ne présente aucune image d'imprégnation fluorescéinique. L'atteinte cornéenne est bilatérale, mais les lésions peuvent exister à des stades différents aux deux yeux d'un même patient".

"La lésion débutante est formée par l'alignement des opacités punctiformes sur un ou plusieurs rangs horizontaux, situés généralement à la jonction du tiers moyen et du tiers inférieur de la cornée. Ces alignements se multiplient, forment des tourbillons, s'irradient et divergent vers la région limbique ; l'ensemble suggère l'image des lignes de force d'un champ magnétique. La totalité de la cornée peut être atteinte ; la région proche du limbe est généralement indemne".

Comme l'avait déjà remarqué FRANCOIS, cet aspect n'est nullement spécifique des dépôts des A.P.S. mais rejoint la description de la dystrophie cornéenne en tourbillon décrite par FLEISHER en 1910, retrouvée dans la glycolipidose de FABRY et plus récemment dans les surcharges oculaires dues à l'Amiodarone.

On notera également que cet aspect peut se rencontrer chez des sujets qui n'ont pas ingéré d'A.P.S. mais qui, par leur profession, sont exposés aux poussières de ces substances. A notre connaissance ceci n'a pas été retrouvé en ce qui concerne l'Amiodarone.

.../...

Des différentes publications citées, il convient de dégager les connaissances que nous possédons sur la fréquence et les circonstances étiopathogéniques de survenue de cette kératopathie.

- Fréquence :

La fréquence de la kératopathie a été très diversement appréciée par les différents auteurs, et les résultats varient de 30 à 70 % des sujets traités par A.P.S.

Ainsi pour SANDVIG, 28 % de ses 70 malades traités par la chloroquine pour une P.C.E. souffrent d'une modification cornéenne (139).

DE GRACIANSKY et Coll. font même état de 7,2 % seulement de malades atteints de kératopathie, chez 97 malades atteints de lupus érythémateux.

A l'inverse, HOBBS et CALNAN retrouvent 22 cas de kératopathie chez leurs 30 malades recevant de la chloroquine (soit 72 %).

Une nouvelle étude de HOBBS réalisée en 1961 ne fait plus état que de 43 % dans un premier lot de malade, et de 33,3 % dans un deuxième lot (79).

FRANCOIS relève des altérations cornéennes chez 1/3 des malades traités par chloroquine.

Des chiffres de cet ordre sont le plus souvent rencontrés.

La fréquence de l'atteinte cornéenne semblerait moins grande dans les cas traités par l'hydroxychloroquine (Plaquenil) ; c'est ce que traduit probablement la deuxième série de HOBBS en 1961 (la première série prenait de la chloroquine).

.../...

Ce fait a été confirmé par RYCKWAERT : sur 43 malades traités par chloroquine, il trouve 16 cas de kératopathie, alors que sur 47 cas traités par hydroxychloroquine, il ne compte que 7 kératopathies (137).

- Rôle de la posologie :

Il a été diversement apprécié.
Le rôle de la dose journalière reçue a été notamment étudié par ALEKSEEV et Coll. : ceux-ci ont utilisé des doses journalières faibles (de 125 à 250 mg) et attribuent à cette posologie réduite la faible fréquence des effets secondaires oculaires de la chloroquine : seuls 10 % de leurs malades présentaient une kératopathie.

De nombreux auteurs ont étudié le rôle de la dose totale reçue et de la durée du traitement.

HOBBS et Coll.(1961) ne trouvent pas de corrélation entre la durée du traitement ou la dose totale reçue, et l'apparition de la kératopathie ; ces auteurs l'observent surtout après une dose totale de 200 à 400 grammes.

Pour NYLANDER, la kératopathie débute dans la première année de traitement. Le sexe et l'âge n'ont pas d'incidence (113).

DE GRACIANSKY et Coll. ont fait les constatations suivantes : "Le début de la kératopathie se fait après un délai variable. On a pu déceler des dépôts cornéens 3 semaines après l'absorption de 300 mg par jour. Mais les kératopathies les plus importantes sont apparues après des traitements prolongés avec de fortes doses. A l'inverse, certains malades n'ont présenté aucune altération cornéenne malgré des doses de 600 mg par jour pendant 2 ans. "Il semble donc exister un facteur de sensibilité individuelle.

.../...

Malgré ces divergences, nous pouvons conclure avec BREGEAT et Coll. (28) : "Il n'y a pas de correspondance très stricte entre la durée du traitement et l'apparition de la kératopathie. Cependant, le maximum de fréquence semble être au bout de 3 ou 4 ans de traitement avec une dose totale de 200 à 300 g".

- Evolution des lésions

Pour pratiquement tous les auteurs, la kératopathie apparaît comme bénigne et réversible.

FRANCOIS note qu'elle disparaît sans séquelles dans l'année qui suit l'arrêt du traitement (61).

La régression est lente et s'effectue en plusieurs mois.

Paradoxalement, la kératopathie peut aussi présenter une régression spontanée malgré le maintien du traitement à des doses identiques ou même plus élevées (HURIEZ et Coll.)

Nous parlerons plus loin de l'association de la kératopathie avec d'autres types de lésions oculaires.

- La pathogénie

des dépôts cornéens et leur nature exacte sont encore mal élucidées.

Pour FRANCOIS, il s'agit bien d'une thésaurismose chloroquinique, car PAU et BAUMER (1959) qui ont examiné des fragments de l'épithélium cornéen à la lumière ultra-violette, ont trouvé une fluorescence caractéristique du dépôt local de chloroquine (114).

.../...

FRANCOIS et MAUGDAL (1965) ont cherché à confirmer expérimentalement le résultat en induisant une kératopathie chloroquinique chez le rat par administration intramusculaire de chloroquine pendant 3 à 7 mois (64).

Si les lésions obtenues diffèrent de celles de la kératopathie clinique, le dépôt granuleux blanc ou brun-jaunâtre et l'oedème épithélial sont superposables à ceux de la kératopathie humaine. Les auteurs ont retrouvé la même fluorescence au niveau de l'épithélium et la concentration intra-épithéliale de la chloroquine et de ses métabolites serait significative.

BREGEAT et Coll. pensent que le produit déposé n'est pas l'A.P.S. lui-même mais une substance née de la réaction de celui-ci avec un autre élément cellulaire. Ils n'ont d'ailleurs pas retrouvé la fluorescence de la cornée en lumière de WOOD.

Quant au mécanisme intime des dépôts, d'ordre biochimique, il n'a pas encore été exactement précisé certains auteurs évoquent une inhibition de la déphosphorylation de la cocarboxylase par une phosphatase, entraînant des perturbations métaboliques locales complexes (PAU et BAUMER).

La topographie de cette kératopathie n'est pas encore très bien expliquée. Pour APPELMANS et Coll. (1961), les dépôts se localiseraient en suivant une disposition architectonique des zones de croissance ou de régénération de l'épithélium cornéen ; la croissance épithéliale se ferait suivant des trajets centripètes les lames épithéliales se refoulant en formant des images en tourbillon (4).

../..

Ainsi donc, une disposition architectonique physiologique mais normalement non perceptible serait visualisée par un dépôt intra-épithélial d'origine extrinsèque médicamenteuse dans le cas de la kératopathie aux A.P.S. (ou de la kératopathie à l'Amiodarone qui a les mêmes caractères), d'origine intrinsèque métabolique constitutionnelle dans le cas de la glycolipidose de Fabry.

. Atteinte du corps ciliaire

Elle se traduit par une parésie de l'accomodation. Débutant généralement deux heures après l'ingestion du médicament, elle atteint son maximum entre la quatrième et la sixième heure, puis disparaît.

Ce trouble visuel incommode jusqu'à 40 % des patients qui ingèrent 500 à 700 mg de chloroquine par jour. Il serait dû à l'inhibition passagère des procès ciliaires (HURIEZ et Coll.).

On sait que la chloroquine se dépose en grandes quantités dans les tissus pigmentés du corps ciliaire. Cependant, BERNSTEIN pense que la réversibilité du symptôme évoque plutôt l'affinité plus facilement réversible de la chloroquine pour les nucléoprotéines (15).

. Atteinte du cristallin

Elle est généralement considérée comme très rare. Des opacités du cristallin ont été décrites sous forme de très petites taches blanches (en mie de pain) sous-capsulaires postérieures, cet aspect étant différent de la cataracte capsulaire postérieure due aux corticoïdes (LABRAM). (91).

On a même rapporté un cas de cataracte à évolution très rapide.
On a pu retrouver par fluorométrie la présence, au niveau du cristallin, d'une quinone qui peut être considérée comme un métabolite des A.P.S. reçues par le patient.

. La rétinopathie

Elle constitue par sa gravité le gros risque des traitements par les A.P.S. Redoutable si elle n'est pas diagnostiquée très précocement, elle est heureusement excessivement rare.

MAGENDIE, sur les 163 cas retrouvés dans la littérature, constate une fréquence de 4 % (HURIEZ apporte des chiffres comparables : de 2,9 % à 3,3 %).

Il n'existe pas encore une image clinique très définie de cette affection : nous emprunterons la nôtre à DAVID-CHAUSSE et Coll. :
"Cliniquement, la rétinopathie se manifeste par des phénomènes subjectifs: impression de vision trouble (blurred vision), parfois un défaut d'accomodation, une sensation de gêne à la lecture. Dans le cas où la rétinopathie s'accompagne de dépôts cornéens (65 % des cas), les malades décriront des "halos colorés" autour des lumières.

Outre la baisse de l'acuité visuelle, la présence (non indispensable) de dépôts cornéens, la rétinopathie s'objective par des lésions du fond d'oeil : pigmentation bigarrée avec reflet en "bave d'escargot". Puis l'accumulation des dépôts; faite d'un groupe central entouré à distance d'un cercle pigmenté, réalise l'aspect caractéristique "en oeil de boeuf".

Le champ visuel est perturbé :scotome péri-central, rétrécissement périphérique. Puis la réunion de ces deux phénomènes se réalise avec irruption dans le quadrant supéro-temporal.

En l'absence d'arrêt thérapeutique, l'évolution se fait vers la cécité".
Dans presque tous les cas, les malades sont sous traitement depuis au moins un an (sauf pour un cas de MAGENDIE qui n'était en traitement que depuis 4 mois; BREGEAT et Coll. rapportent un cas analogue où les lésions infracliniques ont été découvertes à l'ERG.

On retrouve un maximum de fréquence après 3 ou 4 ans de traitement.

Chez les différents auteurs, on ne retrouve pas de corrélation très stricte entre la dose quotidienne et la survenue de la rétinopathie : on a observé des cas avec des doses aussi modérées que 250 mg par jour. Cependant, les malades atteints reçoivent le plus fréquemment une dose quotidienne de 400 à 500 mg d'A.P.S.
La dose totale reçu au moment de l'apparition des troubles visuels se situe aux environs de 500 g.

Pour MAGENDIE, on ne retrouve pas de rétinopathie pour une dose totale inférieure à 100 g de chloroquine-base.

RINALDI et Coll. citent 400-500 g comme la dose ingérée la plus fréquente, lors de la survenue des accidents rétiniens.

Si la Quinacrine et l'Amodiaquine ont pu rarement provoquer une telle rétinopathie, il semble que cette dernière soit surtout due à l'emploi des sels de chloroquine.

.../...

Sur les 60 malades de BREGEAT souffrant de rétinopathie, 56 recevaient de la chloroquine, soit 93 %. Pour ces auteurs, l'hydroxy-chloroquine est très rarement en cause, et ne leur a donné que 1 cas d'atteinte infraclinique.

Une fois installée et cliniquement décelable, la rétinopathie évolue lentement vers la cécité, si le traitement est poursuivi.

Si le traitement est interrompu, l'amélioration des signes est possible (stabilisation ou rétrocession) suivant le degré de l'atteinte rétinienne. Cependant, elle n'est pas obligatoire, et HURIEZ a même relevé des cas où la rétinopathie continue d'évoluer malgré la suspension du traitement.

Il convient donc de dépister l'atteinte rétinienne au stade infraclinique par des bilans ophtalmologiques répétés, afin d'éviter ce stade de rétinopathie.

Les facteurs favorisant cette rétinopathie sont représentés essentiellement par l'élimination très lente des A.P.S. Cette dernière explique l'accumulation des A.P.S. dans les tissus, la concentration étant parallèle au degré de pigmentation des tissus. Les études expérimentales de BERNSTEIN sur le rat ont ainsi prouvé que les sels de chloroquine se déposaient avec prédilection au niveau de l'iris, de la choroïde et de l'épithélium pigmenté de la rétine. TUFFANELLI a retrouvé à ce fait une correspondance en clinique humaine : la concentration de chloroquine est la plus élevée au niveau de la rétine (156). Enfin, comme l'a remarqué MAGENDIE dans sa thèse, une kératopathie est associée dans 65 % des cas à la rétinopathie. Il convient donc de considérer la kératopathie comme un signe d'alarme (si elle survient, c'est toujours avant la rétinopathie) et de renforcer la surveillance.

.../...

En conclusion, deux groupes d'accidents oculaires dus aux A.P.S. peuvent être opposés :

- le premier groupe : manifestations fonctionnelles, troubles de l'accomodation, kératopathies, est caractérisé par la fréquence de survenue et la bénignité des lésions (réversibles après adaptation ou arrêt du traitement).

- le deuxième groupe est constitué par les rétinopathies ; beaucoup plus rares, plus tardives, elles sont de pronostic sévère.

En définitive, si le risque ophtalmologique ne doit pas faire condamner la thérapeutique par les antimalariques de synthèse, il conviendra d'une part d'effectuer un bilan ophtalmologique de départ, d'autre part d'exercer une surveillance stricte par des bilans ophtalmologiques répétés tous les 6 mois, et plus rapprochés dès que l'on perçoit les premiers signes d'imprégnation chloroquinique.

2) Dépôts cutanés

Les premières manifestations pigmentaires dues aux A.P.S. ont été des cas de pigmentation de la muqueuse du palais et du lit de l'ongle, chez des sujets recevant de la Quinacrine au titre de la prophylaxie antipaludique. Ces dépôts, variables en intensité et en couleur du gris-ardoise au bleu-noir, s'étendent de façon excentrique, sans symptômes associés. Ces dépôts pigmentaires semblent apparaître au bout de 6 mois de traitement pour des doses quotidiennes de 0,1 g de Quinacrine (LIPPARD et Coll.) chez 30 à 60 % des sujets recevant cette prophylaxie antipaludique.

La coloration jaune des téguments due à la Quinacrine a été décrite peu après. D'apparition précoce (8e jour), elle est proportionnelle à la quantité de drogue absorbée. Elles est exceptionnelle lors de l'emploi de l'Amodiaquine, et inexistante avec les autres antipaludéens (HURIEZ et Coll.).

Les altérations pigmentaires du système pileux sont surtout entrainées par les sels de chloroquine, et dépendent plus du composé employé et de sa durée d'administration (40 jours à 1 an) que de la posologie journalière. La canitie est assez fréquente : elle atteint la partie proximale du système pileux.

Sans vouloir méconnaître les troubles décrits ci-dessus, nous nous attacherons ici plus particulièrement aux mélanodermies dues aux A.P.S., étant donné leur recrudescence due à l'emploi des A.P.S. en rhumatologie et dermatologie, et aussi parce que ces accidents sont seuls comparables à ceux qui se produisent avec les autres médicaments étudiés.

YOUNG a pu observer en 1958, chez 3 malades traités par Camoquine pour un lupus érythémateux, une pigmentation grisâtre tirant sur le brun, localisée avant tout aux parties découvertes.

Des cas semblables ont ensuite été rapportés par :

- DE GRACIANSKY et GRUPPER (68)
- DUPERRAT et GOETSCHEL, qui insistent sur la photosensibilité des sujets. (51)
- TUFANELLI et Coll. (156)
- PIGUET et Coll., qui présente 2 aspects atypiques des troubles pigmentaires : (119)
  - pigmentation prétibiale verdâtre
  - pigmentation périorbitaire brun-clair
- BAZEX et Coll. (13)
- PRIVAT et Coll. (125)
- STEWART et Coll. (149)

.../...

De ces diverses publications, nous pouvons dégager un tableau-type de la mélanodermie due aux A.P.S., sans que le tableau clinique soit toutefois aussi stéréotypé que dans le cas des autres médicaments étudiés.

L'apparition de la pigmentation est précédée inconstamment d'une phase érythémateuse à type de lucite (DALL et KEANE). (39)

La pigmentation atteint principalement le visage et les régions prétibiales (ces dernières plus fréquemment), exceptionnellement les avant-bras.

Elle se présente volontiers d'abord en taches irrégulières disséminées d'un ou deux cm de diamètre, mais ceci n'est pas constant. Ces taches entrent en coalescence, si l'on continue le traitement, et deviennent plus foncées. Comme toujours, les plis de la mimique snt respectés.
La teinte de cette pigmentation peut varier du gris-ardoise au brun, en passant par le bleu foncé et le gris-vert.
Elle s'accentue durant l'été, mais ne disparaît pas complètement en hiver.

Les facteurs déterminant la survenue de la mélanodermie due aux A.P.S. peuvent être dégagés des différentes observations.

- Fréquence :

La fréquence des troubles pigmentaires semble plus faible après traitement par les sels de chloroquine, qu'après traitement par Quinacrine ou Amodiaquine (Flavoquine), encore que les avis des différents auteurs ne soient pas concordants. Il est donc difficile de conclure sur la fréquence globale de ces incidents (8 % pour TUFANELLI) mais de toutes façons ils nous apparaissent très rares.

.../...

- Rôle de la posologie :

Selon les auteurs, le délai depuis le début de la thérapeutique antimalarique varie de 4 à 70 mois ; la dose journalière reçue varie de 100 mg à 500 mg. En moyenne, la dose nécessaire pour produire la pigmentation est de l'ordre de 250 mg/j ou plus, pendant au moins 6 mois.
En général, le délai d'apparition des lésions est inversement proportionnel à la dose quotidienne.

- Evolution des lésions :

Les troubles pigmentaires sont généralement réversibles à l'arrêt de la thérapeutique. La décoloration des cheveux cède dès cet arrêt, la mélanodermie par contre persiste souvent plus d'un an.

On a souvent cherché à établir un rapport chronologique entre l'apparition des troubles oculaires et celle des pigmentations cutanées. De toutes façons, dans les séries de malades présentant une pigmentation, l'incidence des troubles visuels est anormalement élevée.

Pour finir, il nous faut dire deux mots des manifestations cutanées dues aux A.P.S. et qui ne sont pas pigmentaires.
Un signe fonctionnel les précède toujours : le prurit. Il devra donc être considéré comme une "aura" et inciter à diminuer la posologie.

Parmi les éruptions d'allure aiguë, on a signalé des exanthèmes divers, des urticaires, des éruptions purpuriques, quelques cas d'érythrodermies et un cas de syndrome de LYELL (discuté).

.../...

D'autres éruptions sont d'allure chronique : parakératoses palmo-plantaires (rare), dermatites lichénoïdes surtout ou eczématiformes pouvant évoluer vers la généralisation.

Il importe de ne pas méconnaître l'origine de ces lésions, et nous avons cru bon de les citer bien qu'elles sortent du cadre de notre étude.

B - Observation clinique

Observation n° 5 (Pr DAVID-CHAUSSE)

Mme P... Jeanne, 42 ans, sans profession.

Atteinte depuis 1966 d'une polyarthrite rhumatoïde. Traitée d'abord par les sels d'or, elle reçoit du Quinercyl (gentisate de chloroquine) à la dose de 300 mg/j.

A l'examen clinique : mélanodermie atteignant le visage surtout, à un moindre degré les régions prétibiales, de teinte brun-clair. La malade signale que la teinte est beaucoup plus foncée en été. On observe en outre des plages et taches "café au lait" sur le tronc, en particulier au niveau des épaules.

Examen oculaire : négatif

- pas de signes de rétinopathie
- pas de dépôts cornéens

C - Observations histologiques

1) Résultats tirés de la littérature

- Oeil

- la kératopathie n'a été que peu étudiée histologiquement dans la littérature.

.../...

PAU et BAUMER ont pratiqué l'examen histologique de l'épithélium cornéen abrasé : cet examen a montré l'existence de granulations en nombre variable (5 à 50) dans les cellules épithéliales, dispersées dans le cytoplasme mais respectant le noyau, granulations que les auteurs retrouvent dans les leucocytes, les cheveux et les ongles. FRANCOIS retrouve les mêmes granulations et pense qu'il s'agit de chloroquine.

Ces résultats sont trop peu nombreux pour que l'on puisse en tirer une conclusion.

- A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude histologique portant sur les lésions du corps ciliaire et du cristallin.

- Malgré les difficultés qu'elle présente, l'étude histologique de la rétine porteuse d'une rétinopathie due aux A.P.S. a été effectuée par quelques auteurs.
Pour WETTERHOLM et Coll., (169) les anomalies essentielles consistent en la destruction des cônes et des bâtonets et en des migrations pigmentaires. La région fovéale reste relativement respectée.
Deux auteurs ont effectué récemment une étude ultrastructurale de la rétine d'animaux chez lesquels ils ont produit une rétinopathie expérimentale.
RAMSEY et Coll. provoquent une rétinopathie toxique chez le lapin par administration buccale de phosphate de chloroquine à la dose de 80-120 mg par jour. A l'étude en microscopie électronique de la rétine et de la choroïde, ils constatent :

.../...

1) la présence de corps cytoplasmiques membraneux dans les cellules ganglionaires augmentées de volume et à un degré moindre dans d'autres cellules rétiniennes en particulier les cellule épithéliales pigmentées (également augmentées de volume).

2) la présence de corps osmiophiles mélangés dans toutes les couches de la rétine et surtout dans les cellules épithéliales pigmentées.

3) la migration de granules de pigments de l'épithélium pigmentaire aux couches externes de la rétine sensorielle. Les auteurs évoquent à l'origine de la rétinopathie un trouble lysosomique provoqué par le médicament en cause.

SMITH et BERSON injectent de l'hydrochlorure de chloroquine (Aralen) dans le vitré postérieur de l'oeil droit de 4 chats adultes. Les altérations ultrastructurales de la rétine sont notés au bout de 24 H. (146)

Les anomalies des couches internes de la rétine se traduisent par un oedème de la couche des fibres nerveuses et par la présence de corps d'inclusion cytoplasmiques dans les cellules ganglionaires, les cellules bipolaires et les couches plexiformes internes.

L'effet le plus important est une fragmentation des segments externes, et une conversion de certains sacs lamellaires des segments externes en chaînes de vésicules. Au bout de 96 heures, de nombreux segments externes étaient réduits à moins de 20 % de leur longueur normale.

Enfin, NASU (110) étudie en microscopie électronique des rétines de lapin après administration buccale de diorotate de chloroquine à la dose de 25-50 mg/kg chaque jour. Après 8 mois de traitement, il constate que la plupart des corps synaptiques ont un plus petit nombre de vésicules synaptiques que la normale.

.../...

Dans certains corps synaptiques, les vésicules synaptiques ont complètement disparu. A l'inverse, l'auteur ne décèle pas d'altérations significatives des couches internes de la rétine. Cette différence de dégénérescence entre couches externe et interne dépendrait du dépôt plus ou moins important de la chloroquine dans l'épithélium pigmentaire.

. Peau

Dès les premières observations de pigmentations anormales dues aux A.P.S., des études histologiques ont été pratiquées.
Si les différents auteurs s'accordent sur la localisation et l'aspect du pigment, par contre les opinions divergent sur la nature même de ce pigment.

Le dépôt de pigment est brun jaunâtre à l'hématéine-éosine ; il se situe en abondance dans le derme superficiel, immédiatement contre l'épiderme, mais aussi dans les autres couches du derme y compris les couches profondes.
Le plus souvent inclus dans des cellules phagocytaires à proximité des vaisseaux sanguins, il peut aussi être extra-cellulaire.

Les études histochimiques ont conclu soit à la présence d'hémosidérine (LIPPARD), soit à la présence de mélanine seule (YOUNG) (173) soit à la présence des deux. Nous en avons résumé les résultats en un tableau.
Pour TUFANELLI, on trouverait l'hémosidérine alentour des petits vaisseaux,alors que la mélanine serait concentrée dans les couches plus profondes du derme. Pour PIGUET et Coll., les variations histochimiques du complexe pigmentaire pourraient expliquer les différentes teintes retrouvées en clinique.

.../...

- NATURE HISTOCHIMIQUE DU PIGMENT -

	Mélanine	Hémosidérine
LIPPARD	-	+
YOUNG	+	-
TUFANELLI	+	+
PIGUET	+	+
STEWART	+	+

2) Résultats personnels

. Microscopie optique (Pl I_3)

L'épiderme est normal.
On retrouve dans le derme superficiel et moyen des amas pigmentaires très peu nombreux au sein des macrophages. Les études histochimiques montrent qu'il s'agit exclusivement de mélanine. Par ailleurs, le derme présente un aspect dégénérescent marqué.

. Microscopie électronique

Les pigments cutanés, observés sur l'échantillon que nous avons examiné, sont d'une seule nature : il s'agit de masses sombres grossièrement sphériques de taille variable, et envahissant complètement le cytoplasme des cellules dans lequel elles sont retrouvées. (Pl IX $_2$)
Ces cellules sont peu nombreuses et se trouvent éparses dans la moitié interne du derme.
Au niveau de ce dernier, il faut remarquer grand nombre d'altérations des milieux intra et extracellulaires ; en effet, à l'intérieur de nombreuses cellules on observe des signes de dégénérescence rappelant ceux décrits pour les phénothiazines. En particulier, les rejets cytoplasmiques sont très abondants et l'on retrouve un très grand nombre de débris cellulaires dans le milieu extracellulaire. Celui-ci est caractérisé par le désordre spectaculaire des fibres de collagène et la densification accrue de la substance fondamentale. (Pl. IX_1)
Toutefois, la structure caractéristique des fibres de collagène apparaît respectée même lorsqu'elle est observée à fort grandissement.

.../...

D - Discussion partielle

Les caractères cliniques des troubles, tant oculaires que cutanés, dus aux A.P.S. sont extrêmement variés, beaucoup plus que dans le cas de l'Amiodarone et des phénothiazines ; en effet, d'une part toutes les structures oculaires peuvent être atteintes (avec une fréquence inégale, il est vrai) d'autre part, les troubles pigmentaires, à type d'hyper mais aussi d'hypopigmentation, atteignent non seulement les zones cutanées insolées, mais les muqueuses et le système pileux.

L'histologie n'a pas pu se prononcer sur la nature du pigment en cause. Au niveau de l'oeil, on pense à l'A.P.S. lui-même, au niveau de la peau, on a retrouvé de l'hémosidérine et de la mélanine. Pour notre part, nous n'avons trouvé que de la mélanine, mais en quantité peu importante.

Dans le domaine pathogénique, il semble plus difficile cette fois d'évoquer le rôle de la lumière, d'autant plus que les A.P.S. sont utilisés paradoxalement avec succès dans le traitement des lucites. De toutes façons, ce rôle ne peut être mis en cause que pour les cas de mélanodermie.

Le point le plus certain consiste en l'affinité particulière des A.P.S. pour les tissus riches en mélanine, et nous savons que c'est le cas des épithéliums, et singulièrement de l'épithélium pigmentaire de la rétine. On a ainsi démontré que la concentration des yeux en chloroquine est directement proportionnelle à la richesse en mélanine.

.../...

De même au niveau de la peau, la chloroquine a une très forte affinité pour la mélanine et y reste fixée pendant une durée prolongée, même après une prise unique d'A.P.S. (SAMS et EPSTEIN).

Les A.P.S. pénétreraient donc dans les cellules pigmentaires et, après un stade d'imprégnation réversible, aboutiraient à une "saturation" avec, en particulier, altération des cellules sensorielles de la rétine.

La liaison mélanine-chloroquine serait de mécanisme enzymatique, bien que l'on n'ait rien démontré de façon absolue.

Cependant, il ne semble pas que la mélanine soit absolument indispensable, puisqu'on a pu provoquer par les A.P.S. des lésions chorio-rétiniennes chez les animaux albinos. Un autre mécanisme pathogénique devrait donc être mis en cause parallèlement.

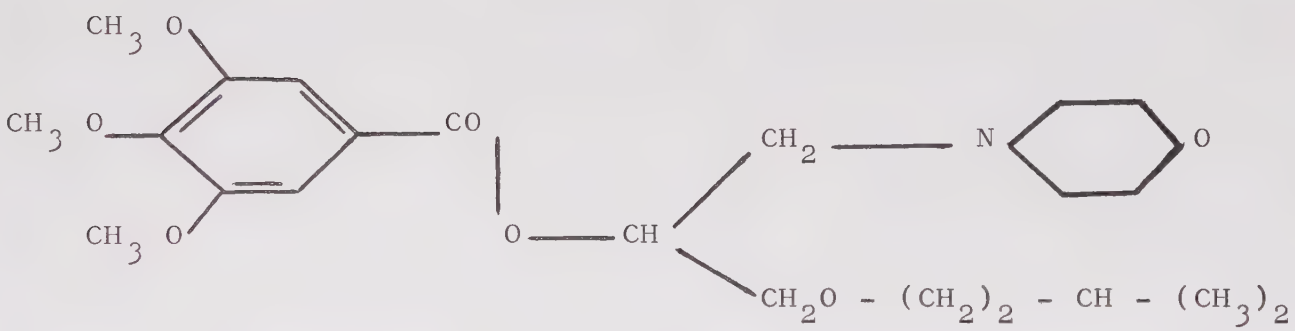
VIII - TISSUS OCULAIRE ET CUTANE

AU COURS DES TRAITEMENTS PAR L'AMOPROXAN

I - PHARMACOLOGIE -

L'Amoproxan ou MEDEREL (Laboratoires RIOM - Comprimés à 150 mg) est une molécule de synthèse dont l'essentiel est le propyl - tétrahydroxooxazine.

Sa structure chimique répond à la formule suivante :



Il était employé comme coronarodilatateur et anti-arythmique, le plus souvent à la dose de 3 comprimés par jour, soit 450 mg.

Ce médicament a été retiré du commerce à la fin de l'année 1970, du fait des accidents consécutifs à son administration :

- accidents cutanés
- accidents neuro-psychiques de type varié (état pseudo-bulbaire, délire onirique, état dépressif).
- accidents oculaires enfin, à type de névrite optique rétro-bulbaire qui ont amené l'arrêt de la commercialisation.

.../...

A noter que des accidents semblables n'avaient pas été observés lors de l'expérimentation.

Etant donné la faible durée de commercialisation du produit, il n'a pas été fait à notre connaissance de recherche des surcharges tissulaires autres qu'oculo-cutanées.

II - SYNDROME OCULO-CUTANE OCCASIONNE PAR LE MEDEREL -

A - Historique - Rappel des résultats connus

Les accidents cutanés dus au Méderel sont bien connus depuis 1970 ; des cas en ont été décrits successivement par DEGOS et Coll. (44) (6 cas) et par NOBLE et HEWITT (5 cas) en mai 1970, (112) par DUPERRAT et Coll. (52) en novembre 1970 (1 cas avec découverte de cellules L.E.). Leur fréquence serait de 10 à 15 % des sujets traités par l'Amoproxan.

Des accidents oculaires, moins fréquents,ont été rapportés sumultanément par FRANCOIS et Coll. (63) (3 obs.), SARAUX et CAVICCHI (141) (2 obs.), HURIEZ et Coll. (3 obs.) durant l'année 1970. (82).

Nous allons résumer les conclusions de ces différents auteurs.

1) Les lésions observées :

- Les lésions oculaires sont à type de névrite optique bilatérale et symétrique, et coexistent dans tous les cas avec les lésions cutanées. Elles se manifestent par :

. une baisse brutale de l'acuité visuelle avec vision des deux yeux variant de 1/20 à 3/10 selon les auteurs, survenant en quelques jours.
. un scotome central ou centro-cocal bilatéral
. une dyschromatopsie importante prédominant dans l'axe rouge-vert.

Au F.O., FRANCOIS signale "un discret oedème papillaire bilatéral avec aspect congestif faisant penser à une papillite au début, et un début de décoloration temporale".

.../...

- Les lésions cutanées : sont elles aussi pratiquement superposables selon les auteurs.

Il s'agit au départ d'une dermite aiguë des parties découvertes évoquant une photosensibilisation. Les régions atteintes sont principalement le visage et le dos des mains ; au niveau du visage la topographie est variable : nez, menton, aspect en "loup" sur les pommettes. La région périorbitaire est le plus souvent respectée. Une sensation de prurit est retrouvée dans certains cas (NOBLE et HEWITT).

Les lésions érythémateuses du début prennent une teinte violine et se recouvrent de papules folliculaires kératosiques, acuminées, dilatant les ostiums folliculaires, confinant par endroit au spinulosisme.

DEGOS signale chez une de ses malades une éruption bulleuse associée à l'érythème lie de vin.

- Des lésions muqueuses sont retrouvées de façon inconstante :

. une pharyngite chronique à type d'angine rouge et oedémateuse est signalée chez 5 malades de DEGOS et Coll., et chez un malade de FRANCOIS et Coll.

. une stomatite avec sensation de goût salé dans la bouche est retrouvée chez une malade de DEGOS et Coll., et la malade de DUPERRAT et CoLL.

Les examens biologiques pratiqués ne montrent rien de particulier si ce n'est :

. dans 2 cas de DEGOS et Coll. un test de transformation lymphoblastique avec le Méderel positif, et chez la malade de DUPERRAT et Coll. un test de Shelley au Méderel positif, ce qui venait confirmer si besoin le diagnostic.

.../...

. la recherche des cellules L.E. chez la malade de DUPERRAT et Coll. s'est révélée positive, mais sans présence d'anti-corps antinucléaires ; dans ce cas la VS était très accélérée. Les auteurs eux-mêmes n'ont pu se prononcer entre une réaction médicamenteuse pseudo-lupique et un lupus authentique révélé par le Méderel. Cependant, la première hypothèse semble la plus vraisemblable en raison de la négativation des examens complémentaires 5 mois après interruption de la thérapeutique en cause.

2) Circonstances de survenue

- Rôle de la posologie :

La dose quotidienne absorbée varie de 2 à 4 comprimés par jour, le plus souvent 3 comprimés par jour (soit 450 mg).

Nous avons regroupé, pour les différents cas, les doses quotidiennes prescrites et leur durée d'administration au moment de l'apparition des manifestations cutanées ou de la névrite optique.

En conclusion, pour des doses quotidiennes très souvent identiques, la date de survenue des accidents cutanés et oculaires est très variable, dans des limites de 3 à 12 mois.

- Chronologie des incidents :

D'une façon générale la survenue des accidents cutanés semble précéder de peu (quelques jours à un mois) la survenue des accidents oculaires. Ceux-ci sont assez rares : en effet, aucun des malades de DEGOS, NOBLE et DUPERRAT ne présentait de névrite optique : on peut supposer qu'elle aurait pu survenir si la thérapeutique n'avait été arrêtée.

En revanche, tous les malades porteurs de lésions oculaires ont été trouvés porteurs d'une atteinte cutanée, parfois minime il est vrai (limitée aux mains dans 1 cas de FRANCOIS, aux 2 index dans 1 cas d'HURIEZ).

.../...

- LESIONS CUTANEES -

DEGOS

Cas 1	450 mg/j	pendant plusieurs mois (?)
Cas 2	dose ?	pendant 10 mois
Cas 3	450 mg/j	pendant 4 mois
Cas 4	450 mg/j	pendant 7 mois
Cas 5	450 mg/j	pendant 5 mois
Cas 6	300 mg/j	pendant 8 mois

NOBLE

5 cas	300 à 600 mg/j	pendant 3 à 6 mois

DUPERRAT

1 cas	450 mg/j	pendant 4 mois

- NEVRITE OPTIQUE + LESIONS CUTANEES -

FRANCOIS

Cas 1	dose ?	pendant 12 mois
Cas 2	450 mg/j	pendant 9 mois
Cas 3	dose ?	pendant 6 mois

SARAUX

2 cas	dose ?	pendant 12 mois

HURIEZ

Cas 1	450 mg/j	pendant 8 mois
Cas 2	450 mg/j	pendant 6 mois
Cas 3	450 mg/j	pendant 6 mois.

Il est à souligner que les lésions cutanées se présentent au départ comme une dermite de photosensibilisation. Les fabricants du produit attiraient d'ailleurs l'attention des patients sur le danger solaire pour les sujet sensibles. Le rôle solaire n'est cependant pas toujours évocateur, mais la localisation des lésions est bien celle d'une lucite.

Dans la survenue de la névrite optique le rôle du soleil est beaucoup plus douteux.

Enfin, on peut difficilement invoquer une photosensibilisation dans la génèse des autres accidents dus à l'Amoproxan :

- accidents muqueux, parfois générateurs de dysphagie.
- accidents neuro-psychiques surtout à type de syndrome pseudo-bulbaire, de délire onirique ou d'état dépressif.

Ces derniers ont été signalés par BESSIERE et BRUEL, (16) ainsi que chez un malade d'HURIEZ présentant aussi une névrite optique.

D'après BESSIERE et BRUEL les manifestations neuro-psychiques :

- précèdent de 2 à 3 mois les troubles cutanés.
- sont volontiers favorisés par un terrain éthylique.

Ils sont en tous points identiques à ceux décrits dans la pellagre : nous reparlerons plus loin de cette hypothèse pathogénique.

.../...

- Régression des lésions :

Après arrêt de l'Amoproxan, la névrite optique s'améliore rapidement avec retour à une acuité visuelle normale en 4 à 8 semaines, disparition progressive du scotome central, retour à une vision colorée normale, celle-ci étant la faculté la plus longue à être récupérée (HURIEZ et Coll.).

Les lésions muqueuses s'atténuent de même rapidement. Quant aux lésions cutanées, elles sont très lentes à régresser et semblent demander au moins 2 ou 3 mois (NOBLE et HEWITT).

Les troubles neuro-psychiques se sont enfin améliorés considérablement en moins d'une semaine après arrêt de l'Amoproxan chez les 3 malades de BESSIERE et BRUEL.

B - Observations cliniques

Observation n° 6 (Dr GALLET)

M. D... Clément, 44 ans, Agriculteur.

Coronarien connu depuis décembre 1966, prend 3 comprimés par jour (450 mg) de Méderel depuis environ un an.

Juillet 1969 : apparition d'un érythème violacé du visage à limites nettes, après exposition au soleil.

Septembre 1969 : consultation du Dr GALLET qui effectue une biopsie au niveau du nez.

Le Pr CIVATTE envisage alors le diagnostic de lupus érythémateux : "On voit un amincissement considérable du corps muqueux avec disparition de la basale tandis que la couche cornée est fortement épaissie. Il existe de même des modifications de certains follicules pileux qui ont tendance à subir une hyperkératose avec début de transformation kystique. La seule anomalie réside dans l'existence de plusieurs copeaux de parakératose".

.../...

Dès lors, on considère que le malade est atteint d'un lupus érythémateux subaigu (malgré 2 recherches de cellules L.E. négatives) et on le traite comme tel (SOLUPRED, COLLAGENAN, EXTENCILLINE).

Avril 1970 : apparition d'une dysphagie.

Entre à la Clinique Dermatologique en Mai 70 ; on constate alors :

- éruption érythémato-squameuse, violacée par place, de topographie solaire à tendance kératosique par endroits (visage,poignets), laissant des trainées pigmentaires résiduelles, évoquant parfaitement l'hypothèse d'un lupus érythémateux subaigu.

- stomatite en plages érythémateuses et blanchâtres, avec importante hypersalivation.

Bilan biologique : totalement muet

- VS 1 - 3
- Glycémie normale
- Numération formule sanguine :
  - (GR 5.900.000
  - (GB 16.000
  - (Neutro 84 %
  - (Lympho 16 %
- Recherche des porphyrines urinaires : négative
- Recherche des cellules L.E., des anticorps anti-A.D.N. : négative
- Prélèvement buccal : (présence de protéus
  (" " de candida albicans

Examen ophtalmologique :

Aucun trouble tant subjectif qu'objectif.
F.O. normal.

.../...

Sur le plan psychiatrique :

Ce sujet déjà hypochondriaque profite de son hospitalisation pour déclencher un accès mélancolique avec idée de suicide, ce qui nécessite son transfert en milieu psychiatrique.

Observation n° 7

M. A... Yvon, 60 ans, coupeur en vêtements.

Se présente à la consultation de Dermatologie en Avril 1970, avec des lésions érythémato-squameuses de coloration violacée, à centre atrophique, des deux mains.

Aucune lésion du visage.

Ce malade prend 3 comprimés de Médérel par jour, depuis environ 6 mois.

On pense (- à un lupus érythémateux chronique
(- à des eczématides

On pratique une biopsie qui écarte les deux hypothèses.

Diagnostic fait à postériori.

C - Observations histologiques

A notre connaissance, on ne retrouve dans la littérature que des observations de microscopie optique concernant les lésions cutanées. Etant donné l'arrêt de la commercialisation du Médérel, il nous a été de même impossible d'effectuer actuellement une étude ultrastructurale des lésions cutanées.

.../...

• Résultats tirés de la littérature

- DEGOS et Coll.

"La biopsie cutanée d'une lésion kératosique du visage montre une hyperkératose considérable comblant les ostiums folliculaires dilatés. Le corps muqueux est peu modifié. Dans le derme, on note des hémorragies récentes et quelques infiltrats inflammatoires, formés de polynucléaires neutrophiles". Dans un autre cas, on note l'absence d'hémorragies et d'infiltrat inflammatoire dans le derme.

- NOBLE et HEWITT

"1) : hyperkératose orthokératosique avec hyperacanthose sans anomalie des cellules épidermiques, sur le dos de la main.

2) : hyperkératose folliculaire en comédons sur le nez.

3) : quelques infiltrats inflammatoires polymorphes dans le derme du fragment nasal.

4) : lésions vasculaires :

. hyperplasie simple des capillaires sur deux coupes.

. nécrose éosinophile amorphe de la média des artères musculaires communicantes de moyen calibre dans la lésion du visage".

- DUPERRAT et Coll.

"Le signe dominant est un oedème considérable du derme superficiel avec dilatation des capillaires. Très peu d'infiltrats inflammatoires. Il existe une hyperkératose. En certains endroits de la coupe, on peut voir quelques ébauches de cônes cornés, mais pas de dégénérescence du collagène, ni d'altération des parois vasculaires".

.../...

- Observations personnelles :

La biopsie pratiquée chez nos deux malades au niveau des lésions érythématosquameuses des mains a donné des résultats identiques.

On constate une hyperkératose orthokératosique parfois massive, s'enfonçant dans le fond des sillons et replis cutanés, une hypergranulose et une légère hyperacanthose du corps muqueux de MALPIGHI. (Pl I_4)

Par ailleurs, les capillaires des papilles et du réseau planiforme superficiel sont dilatés, et le derme moyen présente une dégénérescence basophile de type sénile.

Le derme est riche en cellules fixes.

On ne voit pas d'infiltrat lymphocytaire (comme dans le lupus érythémateux chronique) et d'une façon générale aucune image spécifique.

D - Discussion partielle

Les incidents dus au Médérel se présentent donc cliniquement, sur le plan cutané comme une lucite, prenant secondairement une teinte violine et se couvrant de papules hyperkératosiques, sur le plan oculaire comme une névrite optique beaucoup plus rare mais grave.

Les observations histologiques n'ont pas montré de pigment particulier permettant d'expliquer la teinte violine prise par les téguments.

Le rôle du soleil paraît évident dans la génèse des troubles cutanés, beaucoup moins net dans celle des autres troubles.

Nous avons évoqué ce problème dans notre chapitre de photobiologie.

.../...

Par ailleurs, certains auteurs ont rapproché les troubles cutanés dus au Médérel de l'érythème pellagreux, dû à une carence en vitamine PP ; d'où des essais thérapeutiques par les vitamines PP et B6, dont nous n'avons pas personnellement l'expérience.

En effet, on ne peut s'empêcher d'être troublé par les similitudes cliniques (dans les 2 cas : lucite érythémateuse, stomatite, troubles neuropsychiques). Les troubles digestifs sont toutefois plus importants dans la pellagre, et les troubles oculaires qu'on y a décrit (névrite optique, paralysies oculo-motrices, exceptionnellement cataractes) paraissent plutôt dus aux avitaminoses associés.

Les similitudes sur le plan histologique existent aussi puisqu'on décrit à la phase d'état de la pellagre un épiderme hyperkératosique et parakératosique en quelques points, mais cette image n'a rien de spécifique.

On serait donc tenté de conclure que le Médérel induirait une carence en vitamine PP, responsable des troubles observés ; il ne s'agit que d'une hypothèse, et le mécanisme carentiel n'a pas été démontré par ailleurs. De toutes façons, on ne peut repousser cette hypothèse pathogénique et elle mériterait d'être étudiée plus à fond.

- LEGENDES DES PLANCHES-PHOTOS -

- PLANCHE I -

1 - Coupe histologique de peau après traitement par Amiodarone.
X 125

2 - Coupe histologique de peau après traitement par Phénothiazines.
X 280

3 - Coupe histologique de peau après traitement par antipaludéens de synthèse.
X 125

4 - Coupe histologique de peau après traitement par Amoproxan.
Noter l'hyperkératose.
X 125

- PLANCHE II -

1 - Dégénérescence cutanée

Phase primaire : désorganisation des faisceaux de fibres de collagène.

X 10.000

2 - Dégénérescence cutanée

Phase secondaire : désorganisation accrue des faisceaux de fibres de collagène. Apparition de densification de la substance fondamentale.

X 13.000

C : collagène

FIB : fibrocyte

N : noyau

- PLANCHE III -

1 - Dégénérescence cutanée

Phase tertiaire : désorganisation du tissu collagène accrue, avec raréfaction du nombre des fibres et dégénérescence du tissu élastique. Observer la présence de fibrocytes quiescents.
X. 5000

2 - Dégénérescence cutanée

Phase ultime : très nette raréfaction des éléments conjonctifs, dégénérescence structurale de ceux-ci, aspect en "lacunes" caractéristique.
X 5700

C : collagène
CAP : capillaire sanguin
E : élastine
MEL : Mélanocyte

- PLANCHE IV -

1 - Dégénérescence du tissu élastique

Dénaturation de la substance matricielle laissant apparaître les fibrilles de glycoprotéines de structure.

X 53000

2 - Dégénérescence du tissu collagène

Perte de la structure périodique classique avec apparition de fibrilles élémentaires.

X 78000

- PLANCHE V -

Peau après traitement par Amiodarone

1 - Dépôts mélaniques intracellulaires.
X 10 000

2 - Dépôts mélaniques extracellulaires. Observer en haut et à gauche du cliché les figures de dégénérescence cellulaire.
X 12 000

C : collagène
M : mélanine
S.F : substance fondamentale

- PLANCHE VI -

Peau après traitement par Amiodarone

1 - Dépôts de pigments lipofusciniques intracellulaires.
Remarquer l'aspect lamellaire ou granulaire des pigments.
X 36 000

2 - Dépôts de lipofuscines extracellulaires.
X 78 000

- PLANCHE VII -

Peau après traitement par Phénothiazines

1 - Dépôts intracellulaires du pigment mélanique. Noter l'importance du dépôt et la quantité de pigment envahissant la cellule dans sa totalité. Noter les figures de dégénérescence cellulaire.
X 6900

2 - Idem
X 9000

M : mélanine

N : noyau

- PLANCHE VIII -

Peau après traitement par Phénothiazines

Remarquer la raréfaction des fibres de collagène et les densifications au niveau de la substance fondamentale.
X 15 000

C : collagène

M : mélanine

S.F : substance fondamentale

- PLANCHE IX -

Peau après traitement par A.P.S.

1 - Noter les abondantes figures de dégénérescence cellulaire, la pauvreté en fibres conjonctives et la densification de la substance fondamentale.
X 14 000

2 - Image d'un mélanocyte typique. Ce dernier type de cellule n'est pas apparu en quantité ou en qualité différentes de celles observées sur le tissu témoin.
X 9000

M : mélanine

IX - APERCU DES AUTRES SYNDROMES OCULO-CUTANES D'ORIGINE IATROGENE

A côté des 4 syndromes oculo-cutanés que nous avons étudié en détail, il en existe de nombreux. Nous en citerons ici les principaux, classés par médicament responsable, et pouvant être comparés à ceux qui nous occupent.

. Les métaux lourds :

. Les sels d'argent provoquent des lésions cornéennes sans gravité : ils se déposent à la périphérie de la cornée, dans les couches profondes, et leur confèrent une coloration verdâtre ou dorée, que l'on peut confondre avec l'anneau vert caractéristique de la dégénérescen œ hépato-lenticulaire de Wilson.
L'argent colore l'ensemble des téguments en gris-bleu. La pigmentation prédomine aux régions découvertes et aux plis articulaires. L'aspect peut être proche de celui d'une cyanose. Cet accident survient à la suite de l'instillation ou de l'application de sels d'argent sur les muqueuses durant des mois ou des années.

. Les sels d'or donnent des lésions oculaires comparables.
Ils déterminent une coloration bleue-violacée, mauve-cendrée, prédominant aux parties découvertes et particulièrement aux paupières et à la racine du nez (chysocyanose). Cette pigmentation peut être précédée d'exanthèmes divers ou de lucite

. ./...

Les sels d'or peuvent aussi être responsables d'érythrodermies desquamatives.
La pigmentation survient à la suite d'injections de sels d'or pour une quantité d'or métal de 50 mg au minimum. Avec une dose totale excédant 150 mg, elle devient constante.

. Les anti-inflammatoires

. L'Indométhacine (Indocid) peut donner lieu à des lésions cornéennes du type "cornea verticillata" comparables à celles provoquées par la Chloroquine. Il est responsable au niveau de la peau d'exanthèmes divers et de réactions allergiques (urticaire, oedème de Quincke).

. Les corticoïdes : administrés par voie générale, ils modifient rarement la tension oculaire, provoquant alors un glaucome chronique simple. Beaucoup plus graves sont leurs complications dues à l'instillation locale.
Au niveau de la peau, les manifestations très nombreuses ne sont guère comparables à celles que nous étudions.
De toutes façons, syndrome oculaire et syndrome cutané sont rarement associés.

. Les anti-mitotiques

Sur le plan oculaire, beaucoup sont cataractogènes. Par exemple, le Triparanol provoquait une cataracte corticale antérieure et postérieure, qui a interdit l'emploi du médicament.

.../...

Le Busulfan (Myleran) détermine chez 5 à 10 % des malades une coloration brunâtre homogène atteignant l'ensemble du corps, et éventuellement la muqueuse buccale.

La Bléomycine provoque chez 10 % des malades une pigmentation brune des coudes, des genoux, des fesses et du dos, prédominant aux points d'appui et survenant particulièrement sur un terrain éthylique et chez les femmes. Une réaction inflammatoire prélude habituellement à l'installation de la pigmentation.

. Traitements hormonaux

Les Oestroprogestatifs de synthèse se sont vu attribuer récemment des cas de thrombose rétinienne artérielle ou veineuse chez de jeunes femmes. Dans la plupart des cas, rien n'a été démontré formellement. Le risque semble minime, la tendance aux thromboses semblant certes augmentée, mais dans une mesure moindre que dans le cas d'une simple grossesse.

Sur le plan cutané, ils sont responsables de phénomènes de lucite, de purpuras et surtout de l'apparition de pigmentation du type Chloasma.

On les accuse aussi de faciliter l'apparition d'un lupus érythémateux ou d'une porphyrie cutanée.

.../...

Par ailleurs, de très nombreux médicaments sont responsables de lucites, sans pour autant que l'atteinte oculaire soit habituelle. Cependant, la survenue de tels accidents cutanés doit inciter à un contrôle ophtalmologique à la recherche de pigmentation de la conjonctive ou de la cornée. C'est ainsi que nous citerons :

. Acide Nalidixique (Négram)
. Acide paraminobenzoïque et ses dérivés
. Barbituriques
. Buclosamide
. Chlorothiazide (Diurilix)
. Chlorpropamide (Diabinèse)
. Coumarine et ses dérivés
. Griséofulvine (Griséfuline)
. Hydrochlorothiazide (Esidrex)
. Psoralènes
. Alcaloïdes du Rauwolfia
. Salycilanides halogénés
. Sulfamides
. Tétracycline
. Tolbutamide (Dolipol)

Enfin, certains médicaments connus pour donner des névrites optiques, provoquent également des dermites de photosensibilisation ; on peut citer l'isoniazide, les IMAO, l'éthambutol et le disulfirame.

- TABLEAU RECAPITULATIF -

MEDICAMENT	ACCIDENTS OCULAIRES	ACCIDENTS CUTANES
Amiodarone	Dépôts cornéens antérieurs	Pigmentation bleu-ardoisé des régions découvertes
Phénothiazines	Pigmentation conjonctivale Dépôts cornéens antérieurs / postérieurs Dépôts cristalliniens antérieurs Rétinopathie (thioridazine)	Pigmentation violacée des régions découvertes
A.P.S.	Pigmentation conjonctivale Dépôts cornéens antérieurs Atteinte du cristallin) très Atteinte du corps ciliaire) rares Rétinopathie	Pigmentation bleue du palais et du lit de l'ongle Pigmentation jaune (Quinacrine) Mélanodermie des régions découvertes
Amoproxan	Névrite optique	Lésions érythémateuses et kératosiques du visage et du dos des mains.

X - DISCUSSION GENERALE -

Après avoir analysé les différentes données de la littérature, et rapporté les résultats de nos propres observations, il convient d'essayer de donner une réponse à la question que nous posions au début de cette étude : peut-on évoquer un mécanisme commun à l'origine de ces altérations oculo-cutanées ?

1 - Notion de photosensibilisation

En premier lieu, la photosensibilisation a été très souvent évoquée comme déterminante dans l'apparition de ces phénomènes pigmentaires. Il ne nous a malheureusement pas été possible d'en apporter la preuve, n'ayant pu faute de matériel soumettre les patients aux différents tests.

Certes, la pigmentation apparaît dans la plupart des cas dans les zones corporelles exposées au soleil, et elle atteint son intensité maxima durant la période estivale.

D'un autre côté, bien qu'exceptionnellement, la pigmentation peut se révéler dans des zones où la photosensibilisation ne semble pas devoir intervenir (muqueuse buccale par exemple).

Il semble donc logique, sans mésestimer la valeur de son intervention, que la photosensibilisation joue un rôle d'activateur d'un phénomène déjà engagé.

2 - Nature du pigment

. Au niveau des yeux, la nature des produits retrouvés est variable, et encore sujette à discussion.

.../...

. Au niveau de la peau, le pigment retrouvé est dans la plupart des cas de la mélanine, sauf dans les pigmentations secondaires à l'Amiodarone, où l'on retrouve des lipofuscines. Cette prédominance de la mélanine est à l'origine de notre hypothèse pathogénique.

3 - Hypothèse pathogénique

Il semble logique d'envisager une intervention directe des produits incriminés dans la mélanogénèse, dont la phase essentielle consiste en la transformation de la tyrosine en mélanine par action de la DOPA-oxydase. On peut ainsi proposer de circonscrire l'intervention du produit dans la chaîne métabolique de la mélanine au niveau de l'enzyme elle-même.

Comment peut-on alors imaginer un mode d'action identique de produits différents sur une même enzyme ?

On pourrait penser que ces substances donnent naissance à un produit de métabolisme identique (qui serait alors l'effecteur enzymatique) ce qui nous paraît très improbable compte-tenu de leurs caractéristiques physico-chimiques. Le métabolisme de chacun d'entre eux dans le corps humain n'a d'ailleurs fait l'objet d'aucune étude poussée à l'heure actuelle.

Aussi, bien que l'analyse chimique de ces substances ne révèle aucune parenté entre elles, il n'est pas interdit de penser que leur configuration spatiale détermine un élément stérique compatible avec la configuration du site actif de l'enzyme, avec lequel il se combinerait. Le rôle des différents médicaments serait alors celui d'un activateur vis à vis de la DOPA-oxydase.

XI - CONCLUSION -

Nous avons passé en revue les quatre principaux groupes d'accidents oculo-cutanés d'origine iatrogène médicamenteuse connus dans la littérature depuis une dizaine d'années.

En conclusion, il ne nous semble pas possible d'établir un lien quant au mécanisme, et quant à la nature des dégats causés, entre les lésions cutanées et oculaires.

L'atteinte cutanée, le plus souvent inesthétique, est régressive, exposant seulement le malade à des phénomènes de photosensibilisation à long terme. L'atteinte oculaire peut être, dans certains cas, d'un pronostic plus mauvais. Il ressort de notre étude statistique que l'oeil est, en général, plus souvent atteint que la peau.

En raison de la fréquence des accidents oculo-cutanés d'origine iatrogène, il nous semble souhaitable, lors de l'expérimentation clinique d'un nouveau médicament, de pratiquer des tests photobiologiques (test de SAIDMAN) ainsi qu'un bilan ophtalmologique complet. Les progrès en photobiologie ainsi qu'en cytochimie moléculaire devraient permettre, dans un proche avenir, de prévoir ces accidents en raison de la configuration moléculaire du médicment.

S E R M E N T

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je ma parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

B I B L I O G R A P H I E

I. ALEKSEEV B.N., KISELEVG A., IEVLEVA L.V., PAVLEMKO T.M.
Complications oculaires chez des malades atteints d'arthrite rhumatoïde et traités pendant longtemps à la chloroquine.
Vop. Reumat., 1967, 2, 67-71

2.
Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse
Annales d'Oculistique, 1964, 197, 12.

3. ANONYME
Pigmentation cutanée et opacités de la cornée et du cristallin lors des traitements prolongés par la Chlorpromazine.
Presse Médicale, 72, 36, 2116.

4. APPELMANS M., LEBAS, HOFKENS, KUYPERS
Altérations oculaires au cours du traitement aux antipaludiques de synthèse.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1961, 128, 260-272.

5. APPLETON W.S., SHADER R.I., DIMASCIO A.
Ocular pigmentary effects of psychotropic drugs.
Conn. Med., 1970, 34, 25-28.

6. ARDOIN M., FEUVRIER Y., DELATTRE A.
Manifestations oculaires au cours du traitement par des dérivés de la phénothiazine.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1969, 69, 3, 395-401.

7. BABEL J.
Complications oculaires d'origine médicamenteuse
Rev. Med. Suisse Rom., 1970, 90, II, 835-844.

8. BABEL J., STANGOS N.
Lésions oculaires iatrogènes : l'action d'un nouveau médicament contre l'angor pectoris.
Arch. Ophtal., Paris, 1970, 30, 3, 197-208.

9. BABEL J., STANGOS N., FERRERO C.
Thésaurismose cornéenne due à la Cordarone
Thérapie, 1970, 25, 2, 331-334.

10. BARCHEWITZ G., LAURENT G., JAMAER M.
Surcharge tissulaire à pigment brun sous Amiodarone.
Arch. Inter. Pharmac. Ther., 1970, 184, 59-67.

11. BARON J.B.
Incidences ophtalmologiques du traitement prolongé par la Chlorpromazine, associées ou non à des troubles cutanés.
Agressologie, 1968, 9, 2, 293-304.

.../...

12. BARON J.B., MOREL P., RIVOALAN Y.
Long-term evolution of the side-effects lens opacities induced by Chlorpromazine therapy.
Agressologie, 1971, 12, 1, 57-60.

13. BAZEX A., DUPRE A., CHRISTOL B., RUMEAU H.
Pigmentation ochronique par Flavoquine.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1967, 74, 4, 474-475.

14. BERTRAND J.J.
Les manifestations oculaires des intoxications par les antipaludéens.
Concours med., 1968, 90, 8, 1590-1599.

15. BERNSTEIN H.N.
Chloroquine ocular toxicity.
Surv. Ophtal., 1967, 12, 5, 415-447.

16. BESSIERE L., BRUEL P.
Troubles psychiques par Médérel.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1971, 78, 1, 65-68.

17. BEUREY J., WEBER M., FOURNIER A., JACOB M.
Lucite pigmentogène par Amiodarone
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 78, 1, 31-33.

18. BIARD L., CORNAND G.
Problèmes ophtalmologiques posés par l'utilisation thérapeutique de l'Amiodarone
Lyon Méd., 1971, 28-2.

19. BLOIS M.S.
On chlorpromazine binding in vivo
J. of Invest. Derm., 1965, 45, 6, 475-481.

20. BOET D.J.
Phenothiazine retinopathy. - In FRANCOIS J. "Occupational and medicative hazards in ophthalmology".
S. Karges Edit. Basel, 574-582, 1969.

21. BONAMOUR G., BONNET M., BOUATTOUR M.
Lésions cornéennes au cours du traitement par l'Amiodarone.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1970, 70, 4, 534-538.

22. BOUATTOUR A.
Les manifestations ophtalmologiques au cours du traitement à l'Amiodarone.
Thèse Montpellier, 1970.

23. BONNET I., DORNE P.
Lésions cornéennes à type de "dystrophie en tourbillon" au cours d'un traitement par un sel de Chloroquine.
Bull. Soc. Opht. Fr., 1970, 70, 4, 533-534.

.../...

24. BOULLE S., BOULLE M., ACHARD P.
Pigmentation des gencives à la suite d'un traitement prophylactique prolongé du paludisme par la Nivaquine.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1963, 70, 5, 806-808.

25. BOUSQUET M.
Une nouvelle hypothèse sur l'étiologie de la schizophrénie.
Concours Méd., 1971, 93, 27, 4883-4988.

26. BRAULT E., NOURY G.
Pigmentation par Amiodarone.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 78, 2, 103-104.

27. BREGEAT P.
Oeil et collagénoses.
Clin. Ophtal., 1970, 3, 13-29.

28. BREGEAT P., GRUPPER, JUGE, COSCAS, DORLENCOURT
Complications oculaires des A.P.S.
Arch. Ophtal., Paris, 1965, 25, 5, 417-444.

29. BROEKHUYSEN J., LARUEL R., SION R.
Recherches dans la série des benzofurannes. Etude comparée du transit et du métabolisme de l'Amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1969, 177, 340-359.

30. BRONNER A., PAYEUR G.
Ulcération cornéenne après traitement prolongé par l'Amiodarone.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1970, 70, 9, 927-929.

31.
Effets nocifs des médications générales sur l'appareil visuel.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1972, 160, fasc. I.

32. CAIRNS R.J., CAPOORE H.S., GREGORY I.
Modifications oculo-cutanées après des années de doses élevées de Chlorpromazine.
Lancet, 1965, 7319, 239-241.

33. Médérel et spectre U.V.
Centre de Recherche LABAZ

34. Rôle de la vitamine E dans la genèse des lipofuscines.
Centre de Recherche LABAZ

35. COLOMB D., PINCON J.A., LARTAUD J.
Une forme méconnue de peau sénile : les pseudo-cicatrices stellaires spontanées.
Ann. Derm. Syph., 1967, 94, 3, 273-286.

.../...

36. CORDIER, BRETAGNE et Coll.
Altérations cornéennes et rétiniennes dues aux A.P.S.
Bull. Soc. Oph. France, 1965, 65, 7-8, 640-641.

37. CRANE G.E., JOHNSON A.W., BUFFALOE W.J.
Long-term treatment with neuroleptic drugs and eye opacities
Amer. J. Psychat., 1971, 127, 1045-1049.

38. CUQ G.
A propos de la thésaurismose cornéenne au chlorhydrate d'Amiodarone.
Soc. Med. Chir. Hop. Form. Sanit. Armées, 1971, 3, 2, 195-197.

39. DALL J.C., KEANE J.A.
Troubles pigmentaires dus à la Chloroquine
Brit. Med. J., 1959, 5134, 1387-1389.

40. DARLEGUY P., GAÇON R., RIU R.
Le retentissement oculaire au cours du traitement par la Cordarone
Bull. Soc. Opht. Fr., 1971, 71, 1, 82-87.

41. DAVID-CHAUSSE J., BESSIERE E., VERIN Ph., MAGENDIE P.
Résultats de la surveillance ophtalmologique chez 54 malades soumis à la prise prolongée d'antimalariques.
J. Med. Bordeaux, 1967, 144, 2, 237-252.

42. DEGOS R., DANIEL F., BELAICH S.
Pigmentation à la Cordarone - Présentation de malades.
Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 11 Mars, Paris.

43. DEGOS R., DELORT J.
Pigmentation due à la Cordarone
Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 11 Mars, Paris.

44. DEGOS R., CIVATTE J., BELAICH S., SCHNITZLER L., LARREGUE M.
Dermite des parties découvertes chez 6 malades prenant de l'Amoproxan
Bull. Soc. Fr. Derm., 1970, 77, 4, 497-500.

45. DEODATI F., BEC P., CUQ G., VERGNES R.
Altérations cornéennes au cours du traitement par l'Amiodarone.
Rev. Med. Toulouse, 1970, 6, 3, 211-215.

46. DEODATI F., BEC P., CUQ G., VERGNES R.
Thésaurismose cornéenne par le traitement au chlorhydrate d'Amiodarone. A propos de 13 observations.
Bull. Soc. Opht. Fr., 1969, 69, 11, 967-973.

.../...

47. DELATTRE A.
Complications oculaires dues aux traitements par Phénothiazines.
Thèse Rennes, 1968.

48. DESCAMP F.
Danger de certaines thérapeutiques en ophtalmologie. Surveillance et prévention.
Clin. Ophtal., 1969, 4, 101-122.

49. DHELLEMMES-LENGRAND A.
Les incidents des A.P.S. en dermatologie
Thèse Lille, 1969.

50. DORLENCOURT M.
Complications oculaires des A.P.S.
Thèse Paris, 1964.

51. DUPERRAT B., GOETSCHEL G.
Pigmentation flavoquinique
Soc. Fr. Derm. Syph., 1959, réunion du 12 Mars.

52. DUPERRAT P., PUISSANT A., DUTERQUE B., PREGRE J.
Photosensibilisation au Médérel avec apparition de cellules L.E.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1970, séance de Paris, 12 Novembre.

53. EPSTEIN J.H., BRUNSTIG L.A., PETERSEN M.C., SCHWARZ B.E.
Etude de la photosensibilité due au traitement par la Chlorpromazine.
J. of Invest. Derm., 1957, 28, 5, 329-338.

54. EVERETT M.A., NORDQUIST J., OLSON R.L.
Ultrastructure of human epidermis following chronic sun exposure.
Brit. J. Derm., 1971, 84, 248-257.

55. FAGOLA D.
Contribution à l'étude anatomoclinique des pigmentations cutanées au cours de traitements par l'Amiodarone.
Thèse Bordeaux, 1971.

56. FINDLAY G.H.
Blue skin.
Brit. J. Derm., 1970, 83, 127-133.

57. FITZPATRICK T.B., SEIJI M., Mac GUGAN A.D.
Melanin pigmentation
New-England J. of Medecine, 1961, 265, 8, 374-378.

.../...

58. FLEISCHER B.
Uber eine eigenartige, bischer nicht bekannte Hornhauttrübung
Graefes Arch. Ophtal., 1910, 77, 136-140.

59. FOREST I.S., KOSEK J.C., ABER R.C., SERRA M.T.
Rabbit as a model for Chlorpromazine-induced hyperpigmentation of the skin.
Biochem. Pharmacol., 1970, 19, 849-852.

60. FRANCHISET-GARNIER M.J.
Modifications électro-cardiographiques provoquées par l'Amiodarone
Thèse Paris, 1971.

61. FRANCOIS J.
Cornea verticillata.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1968, 150, 656-669.

62. FRANCOIS P., CONSTANTINIDES G., TURUT P.
Complications oculaires des vasodilatateurs coronariens
Lille Méd., 1972, 17, 3, 485-486.

63. FRANCOIS P., WOILLEZ M., GUILBERT, CAROUGES
Une nouvelle étiologie de névrite toxique : l'Amoproxan.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1970, 70, 5-6, 665-666.

64. FRANCOIS J., MAUGDAL M.C.
Experimental Chloroquine keratopathy.
Amer. J. Ophthal., 1965, 60, 3, 459-464.

65. FREOUR P., BEYLOT C., NICOLAS F., BIOULAC P., MICHAUD M., BABIN B.
Pigmentation cutanuée due à la Cordarone
Bordeaux Méd., 1971, 4, 10, 2639-2646.

66. GIGLIOLI, DYTTING, RUFTEN, GENTLE
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1967, 61, 313.

67. GOMBOS G.M., YARDEN P.E.
Effets secondaires oculaires et cutanés après traitement prolongé par Chlorpromazine.
Am. H. Psychiat., 1967, 123, 7, 872-874.

68. DE GRACIANSKY, GRUPPER
Pigmentation anormale cutanéo-muqueuse et sous-unguéale au cours des traitements par Nivaquine et Flavoquine de 2 cas de lupus érythémateux chronique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1956, 63, 5, 444.

.../...

69. DE GRACIANSKY, GRUPPER, BREGEAT, JUGE.
Kératopathies des A.P.S.
Soc. Fr. Derm. Syph., 1960, 10 Novembre, Paris.

70. GRANT, PETERKIN, KHAN
Iatrogenic skin diseases.
Practition, 1969, 202, 117-126.

71. GRAYSON M.
Manual of diseases of the cornea
J. & A. Churchill Ltd. London, 1969
(Drug effects, 227-232).

72. GREINER A.C.
Phenothiazines and diffuse melanosis
Agressologie, 1968, 9, 2, 219-224.

73. GREINER A.C., BERRY K.
Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged Chlorpromazine therapy
Canad. Med. Ass. J., 1964, 90, 663.

74. GREINER A.C., NICOLSON G.A.
Schizophrenia melanosis
Lancet, 1965, II, 1165-1167.

75. HARE P.J.
"Visage mauve" (From Imipramine ?)
Brit. J. Derm., 1970, 83, 3, 420.

76. HAYS G.B., LYLE C.B., WHEELER C.E.
Slate-gray color in patients receiving Chlorpromazine.
Arch. of. Derm., 1964, 90, 5, 471-476.

77. HERNE H., MARION J., BRISSON B., ANTIGLIO V., ROUSSELOT M.
Pigmentations cutanées induites par le chlorhydrate d'Amiodarone
Lyon Méd., 1971, 226, 14, 205-209.

78. HOBBS H.E., CALNAN C.D.
Visual disturbances with antimalarial drugs with particular reference to Chloroquine keratopathy
Arch. of Derm., 1959, 80, 5, 557-563.

79. HOBBS H.E. et Coll.
Ocular lesions after treatment with Chloroquine
Brit. J. Ophthal., 1961, 45, 284.

80. HOWARD R.O., Mac DONALD C.J., DUNN B. et Coll.
Experimental Chlorpromazine cataracts.
Invest. Ophthal., 1969, 8, 413-421.

.../...

81. HURIEZ C., DESMONS F., GAUTIER G., DHELLEMMES-LENGRAND A.
Incidents des A.P.S.
Lille Méd., 1969, 14, 851-864.

82. HURIEZ C., FRANCOIS P., BEGOEND H., PIETTE F.
Névrites optiques récessives au cours des lucites au Médérel.
Soc. Fr. Derm., 1971, 14 Janvier, Réunion Paris

83. JOHNSON A.W., BUFFALOE W.J.
Chlorpromazine corneal toxicity
Arch. Ophthal., Chicago, 1969, 82, 5, 710.

84. JOSEPH E., JOLIVET J.
Les accidents oculaires des antipaludéens de synthèse
Sem. Hop. Paris, 1965, 41, 25, 1110-1116.

85. JOULIA, BESSIERE, MALEVILLE, LAUBIE, PELLEGRIS
Dégénérescence maculaire au cours du traitement par la Nivaquine pour lupus érythémateux chronique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1960, 67, 5; 971.

86. KALBERER M., ATAR Z., BEDER E.
Die Augenveranderungen bei Langzeitbehandlung mit Largactil.
Ophtalmologica, Basel, 1970, 161, 2-3, 118-124.

87. KERMAREC J.
Rapport aux Laboratoires LABAZ, 10 Janvier 1971.

88. KJAER G.C.
Retinopathy associated with phenothiazine administration.
Amer. J. Ophthal., 1969, 68, 3, 553.

89. KORNER F.
Augenschäden durch Psychopharmak.
Klin. Mbl. Augenheilk., 1970, 156, 2, 261.

90. LABOUCHE F., MASSE R., JAN A., GRELLIER A., HERRY B., BAILLEUX A.
Pigmentations cutanées au cours des traitements par le chlorhydrate d'Amiodarone.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 78, 27-30.

91. LABRAM C.
Complications des traitements par les sels de Chloroquine.
Concours Méd., 1967, 89, 8799-8801.

92. LAGERON A., PARAF A., TRAD J., DESCHE S.
Surcharges hépatiques primitives à pigment brun
Presse Méd., 1968, 76, 6, 251-254.

.../...

93. LECLERQ R.
Physiologie de la peau sénile
Evolution médicale, 1970, 14, 2, 103-108.

94. LECLERQ R.
Peau sénile
E.M.C. Dermato., 12640 A30.

95. LEHMANN H.E., GALLAI Z., BAN T.A.
Pigmentation de la peau : rare effet secondaire consécutif à l'administration prolongée de fortes doses de Chlorpromazine.
Ann. Derm. Syph., 1965, 92, 3, 287-289.

96. LEQUES B.
Pigmentation gingivale à la Chloroquine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1969, 76, 2, 209.

97. LEYDER C.
L'atteinte cornéenne au cours du traitement par l'Amiodarone.
Thèse Nancy, 1969.

98. LIPPARD V.W., KAUER G.L.
Pigmentation of the palate and subungueal tissues associated with suppressive Quinacrine hydrochloride therapy.
Am. J. Trop. Med., 1945, 25, 469-471.

99. Mac CARTHY J.T.
Chronic discoid lupus erythematous with Chloroquine rétinopathy
Arch. Derm., 1971, 104, 109-111.

100. MACRI G.
Chlorpromazine (Eye effects)
Eye, Ear, Nose and Throat monthly, 1971, 50, 3, 61-62.

101. MAGENDIE P.
A propos des accidents oculaires des antimalariques de synthèse.
Thèse Bordeaux 1965.

102. MALLEJAC Y.
Manifestations oculaires au cours du traitement par l'Amiodarone.
Ouest Médical, 1972, 25, 12, 1267-1270.

103. MANN I.
Blue haloes in Atebrine workers
Brit. J. Ophthal., 1947, 31-40.

.../...

104. MATHALONE M.B.R.
Modifications oculaires et cutanées chez les malades psychiatriques traités par Chlorpromazine.
Brit. J. Opht., 1967, 51, 2, 86-93.

105. MICHELETTI J., RAILLAT A.
Notre expérience de "Médérel" dans la pathologie coronarienne
Gaz. med. France, 1970, 77, 12, 2739-2741.

106. MILLER H.A.
Kératopathie consécutive au traitement par Cordarone
Bull. Soc. Opht. Fr., 1969, 69, 12, 1059-1065.

107. MORAND P. et Coll.
Etude clinique et histologique de la pigmentation par le chlorhydrate d'Amiodarone
Sem. Hop. Paris, 1972, 48, 8, 553-563.

108. MOREAU P., PICHON P.
Lésions cornéennes par Amiodarone.
Bull. Soc. Opht. Fr., 1970, 70, 4, 538-543.

109. NAGY E., LOEVY A.
Symptômes cutanés provoqués par les antipaludéens de synthèse.
Dermatologica, 1963, 126, 1, 13-24.

110. NASU K.
Studies on drug-induced retinal degeneration.
Acta. Soc. Ophthal. Jap., 1970, 74, 8, 909-913.

111. NIVET M.
L'Amiodarone : traitement nouveau de l'angor pectoris.
Sem. Ther., 1968, 44, 551-554.

112. NOBLE J.P., HEWITT J.
Accidents cutanéo-muqueux après absorption d'Amoproxan. A propos de 5 cas.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1970, 77, 4, 499-500.

113. NYLANDER U.
Ocular damage in Chloroquine therapy.
Acta Ophtal. Kbh., 1966, 44, 3, 335-348.

114. PAU M., BAUMER A.
Resochin deposits in cornea.
Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, 135, 3, 362-377.

115. PERROT R., BOURJALLA J.
Cas pour diagnostic : "un visage mauve".
Bull. Soc. Fr. Derm., 1962, 69, 4, 631.

.../...

116. PERRY, CULLING et Coll
7-OH-Chlorpromazine : potential toxic drug metabolite in psychiatric patients.
Science, 146, 81-83.

117. PETROHELOS M.A., TRICOULIS D.
Complications oculaires du traitement par Chlorpromazine.
Ophtalmologica, 1969, 159, 1-3, 31-38.

118. PEYRESBLANQUES J.
Kératopathie par Cordarone.
Bull. Soc. Opht. France, 1969, 69, 11, 973-977.

119. PIGUET B., WEISSENBACH R.
Aspects atypiques de pigmentation due aux antipaludiques de synthèse.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1964, 71, 6, 684-691

120. PINOL AGUADE et Coll.
Fotobiologia y dermatologia.
Barcelona 1972.

121. PLOMTEUX, HEUSGHEM, ERNOULD, VAN DEGHEN
Tolérance hépatique de l'Amiodarone en clinique humaine.
Thérapie, 1969, 24, 973-983.

122. POCHULU A.M.
Thésaurismose cornéenne par Cordarone. Intégrité séméiologique des autres structures oculaires. Déductions physiopathologiques et prophylactiques.
Thèse Bordeaux, 1970.

123. POULIQUEN Y., GRAF B., BISSON J., FEUVRIER Y.M., DELATTRE A.
Etude ultrastructurale d'une surcharge cornéenne au cours d'un traitement par la Chlorpromazine.
Arch. Opht. Paris, 1970, 30, 11, 769-782.

124. PRIEN R.F., DE LONG S.L., COLE J.O., LEVINE J.
Modifications oculaires au cours du traitement prolongé par doses importantes de Chlorpromazine
Arch. Gèn. Psychiat., 1970, 23, 5, 464-468.

125. PRIVAT Y., ONDE M., ROUSSELOT M., FAYE I.
Nouveau cas de pigmentation cutanée pseudo-ochronique provoquée par les antipaludiques de synthèse.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1968, 75, 5, 609-611.

126. RAB S.M., NOOR ALAM M. et Coll.
Optic atrophy during Chlorpromazine therapy
Brit. J. Ophtal., 1969, 53, 3, 208-209.

.../...

127. RAMSEY M.S., BLOODWORTH J.M.B., ENGERMANN R.L.
Chloroquine retinopathy in the rabbit.
Canad. J. Ophtal., 1970, 5, 3, 264-273.

128. REBELLO D.J.A.
Ocular reactions to antimalarial drugs.
Arch. of Derm., 1961, 83, 785-789.

129. Réunion de la Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie.
Gand, 1970, 18 Octobre.

130. Complications oculaires des thérapeutiques médicales générales.
Revue Chibret, 1972, n° 71.

131. RINALDI G., COSLOVICH E., TUVO F.
Sul danno oculare da clorochina
Minerva Med., 1971, 62, 16, 766-769.

132. RIVES H., PELLERAT J.
Pigmentations cutanées anormales au cours des traitements prolongés par les phénothiazines.
Ann. Derm. Syph., 1965, 92, 5-6, 517-524.

133. ROCACHE.M., NOBLE J.P., HANTRAYE M.
Pigmentation cutanée et Amiodarone.
Coeur, 1971, Juil. Aout. Sept., 399-402.

134. ROGER G.
Pigmentation cutanée et lésions oculaires au cours des traitements par les phénothiazines en milieu psychiatrique.
Thèse Lyon, 1966.

135. ROZZAZA C.
Complications oculaires de certains traitements médicamenteux.
Rev. Med. Tours, 1970, 4, 7, 653-657.

136. ROUHER F., SOLE P.
Peut-on prévenir les maladies oculaires médicamenteuses ?
Gaz. Med. France, 1971, 78, 8, 1149-1156.

137. RYCKWAERT A. et Coll.
Les accidents oculaires des A.P.S.
Gaz. Méd. France, 1966, 24, 494-497.

138. SAMS W.H., EPSTEIN J.H.
The affinity of Melanin for Chloroquine.
J. of Invest. Derm., 1965, 45, 6, 482-487.

139. SANDVIG K.
Chloroquine effects on the cornea.
Acta Ophthal. Kbh., 1966, 44, 3, 355-360.

.../...

140. SANDVIG K.
Changements de la cornée et du cristallin après traitement prolongé par la Chlorpromazine.
Acta Ophthal., 1965,43, 5, 730.

141. SARAUX H., CAVICCHI L.
Névrite optique par Amoproxan
Bull. Soc. Opht. Fr., (Paris), 1970, 5, 664.

142. SATANOVE A.
Pigmentation due to phenothiazines in high and prolonged ddsage.
J.A.M.A., 1965, 191, 4, 263-268.

143. SIDALL J.R.
Ocular toxic findings with prolonged and high dosage Chlorpromazine intake.
Arch. Ophtal. Chicago, 1965, 74, 460-464.

144. SIZARET P., ROZZAZA C., QUERRE M., DEGIOVANI A.
Les troubles pigmentaires de l'oeil chez les malades traités par les phénothiazines.
Rev. Oto-neuro-ophtalmol., 1970, 42, 184-188.

145. SMITH J.C., DAVIDSON E.A. et Coll.
Altérations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage.
J. of Invest. Derm., 1962, 39, 347-350.

146. SMITH R.S., BERSON E.L.
Acute toxic effects of Chloroquine on the cat retina : ultrastructural changes.
Invest. Ophthal., 1971, 10, 4, 237-246.

147. SOULAIRAC A., BARON J.B., MOREL P., GIBBARD B.A., DE MIJOLLA A. BEROUTI R.
Modifications oculaires et cutanées permanentes à la suite de thérapeutiques prolongées par la Chlorpromazine.
Ann. Med. Psychol., 1966, 124, 2, 209-216.

148. STERNBERG T.H., LADEN E.
Bilateral macular degeneration due to Chloroquine
Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1959, 49, 1, 116.

149. STEWART T.W., MILES W., EARNSHAW E.R.
Pigmentation et rétinopathie par Chloroquine
Acta Derm. Venerol., 1968, 48, 1, 47-52.

150. STOUGHTON R.B.
Physiological changes from maturity trough senescence
J.A.M.A., 1962, 636, 142-144.

151. Symposium on ocular pharmacology and therapeutics
Saint-Louis, 1970 -(New-Orleans Academy of opht.)

.../...

152. TEXIER L., MEUNIER J., GAUTHIER Y., DUBIAU J.M., GAILLARD G.
Pigmentations cutanées accidentelles au cours du traitement par l'Amiodarone.
Concours Médical, 1971, 93, 26, 4859-4869.

153. THILGES V.
La Cordarone, cause de micro-dépôts de l'épithélium cornéen, semblables à ceux de l'intoxication chloroquinique.
Ann. Oculist. (Paris), 1970, 203, 2, 151-157.

154. TOURTELIER M.
Contribution à l'étude des complications oculaires dues aux A.P.S.
Thèse Rennes, 1968.

155. TOUSSAINT D., POHL S.
Aspect histologique et ultrastructure des dépôts cornéens dus au chlorhydrate d'Amiodarone.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1969, 153, 675-686.

156. TUFFANELLI D., ABRAHAM R.K., DUBOIS E.L.
Pigmentation from antimalarial therapy
Arch. of Derm., 1963,88, 4, 419-426.

157. TURPIN J.
Accidents des neuroleptiques.
Ouest Médical, 1970, 23, 14-17, 1437-1443.

158. VERIN Ph.
Surveillance clinique des malades soumis au traitement par l'Amiodarone.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1970, 70, 4, 573-579.

159. VERIN Ph., GENDRE P., BARCHEWITZ C. et Coll.
Thésaurismose cornéenne par Amiodarone, données récentes.
Arch. Ophtal., 1971, 31, 8-9, 581-595.

160. VERIN Ph., PEYRESBLANQUES J.
Conduite à tenir par l'ophtalmologiste devant des malades soumis au traitement par le chlorhydrate d'amiodarone.
Bull. Soc. Ophtal. France, 1970, 70, 4, 543-548.

161. VIAU G.
Contribution à l'étude des pigmentations cutanées iatrogènes lipofusciniques.
Thèse Tours, 1972.

162. VIGY M.
Le point sur ... l'oeil au cours des traitements généraux.
Concours Médical., 1971, 93, 7, 1056-1061.

163. VOIPIO H.
Incidence of Chloroquine retinopathy
Acta Ophtal., Kbh., 1966, 44, 3, 349-354.

.../...

164. WANET J., ACHTEN G. et Coll.
Amiodarone et dépôts cutanés - Etude clinique et histologique.
Ann. Derm. Syph., 1971, 98, 2, 131-140

165. WATILLON M., LAVERGNE G., WEEKERS J.F.
Lésions cornéennes au cours du traitement par la Cordarone.
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1968, 150, 715-726.

166. WATILLON M., ROBEVANWIJCK A.
Les effets nocifs des médications générales sur l'appareil visuel. Les médicaments cardio-vasculaires.
Bull. Soc. belge. Ophtal., 1972, 160, 1, 174-214.

167. WEEKLEY R.D., POTTS A.M., ROBOTON J., MAY R.H.
Pigmentary retinopathy in patients receiving high dose of a new phenothiazine.
Arch. Ophthal., 1960, 64, 65-76.

168. WETTERHOLM D.H., SNOW H.L., WINTER F.C.
Etude clinique des changements pigmentaires dans la cornée et le cristallin dans le traitement chronique par la Chlorpromazine.
Arch. Ophtal., 1965, 74, 1, 55-56.

169. WETTERHOLM D.H., WINTER F.C.
Histopathology of Chloroquine retinal toxicity
Arch. Ophthal., 1964, 71-82.

170. WILSON D.J.
Ocular changes due to phenothiazine derivatives.
Trans. Ophthal., Soc., UK, 1969, 89, 963-964.

171. WOLFF et Coll.
Melanin Pigmentation = an in vivo model for studies of melanosome kinetics with keratinocytes.
Sciences, 1971, 174, 1034-1035.

172. WORINGER F.
Méfaits iatrogènes en dermatologie.
Strasbourg Médical, 1961, 12, 734-741.

173. YOUNG E.
Melanosis caused by Comoquin.
Dermatologica, 1958, 116, 6, 389-395.

174. ZELICKSON A.S.
Altérations cutanées et Chlorpromazine.
J.A.M.A., 1966, 198, 4, 341-344.

175. ZELICKSON A.S., ZELLER H.C.
A new and unusual reaction to Chlorpromazine.
J.A.M.A., 1964, 155, 4, 194-396.

.../...

176. KNOX J.M., OWENS D.W.
The chloroquine Mystery
Arch. of Derm., 1966, 94, 2, 205.

177. LAFILLE C.
Les médicaments photosensibilisants cutanés
Produits et problèmes pharmaceutiques, 1972, 27, 8, 711.

178. LARREGUE M., REVUZ J.
Photosensibilisation et photoprotection.
Les Libertés Médicales, 1972, 3, 8-9, 241.

179. FOURNIAL P.
"Chlorpromazine à doses élevées en cures continues et prolongées chez des psychopathes".
Thèse Bordeaux, 1955.

180. DE BOUCAUD P., LE COULANT, TEXIER L., FOURNIAL P.
Accidents de photosensibilisation chez des malades mentaux traités par hautes doses de Largactil.
Soc. Fr. Derm., filiale Ouest-Sud-Ouest-Nantes, Novembre 1954.